

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 13

Sayı/No: 1

Ocak/January 2020

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Osman Çiftçi

Editör

Dr. Selçuk Yüksel

Bölüm Editörleri

Dr. Güzin Fidan Yaylalı

Dr. Nida Kaçar

Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir

Dr. Çağdaş Erdoğan

Dr. Süleyman Demir

Dr. S.Erkan Alataş

Dr. Gülfizar Varma

Dr. Ebru Nevin Çetin

Dr. Melek Bor Küçükataş

Dr. Nilay ŞEN Türk

Dr. Nuray Akkaya

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş

Dr. Eylem Değirmenci

Dr. Murat Özban

Dr. Duygu Herek

Dr. Harun Reşit Güngör

Dr. Bayram Özhan

Dr. Tuğba Sarı

Dr. Samet Yılmaz

Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Güzin Fidan Yaylalı, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara

Dr. Ali Ersin Zümrütbaş, Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Değirmenci

Sekreter

Bil.İşl. Kutsal Onaç

Bil.İşl. Semra İncel

İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 3 Sayı
ISSN: 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - Research Articles

The preoperative approach of Turkish ophthalmologists concerning anticoagulant/ antiaggregant therapy: a questionnaire study 1-8

Türk oftalmologların antikoagülan/antiagregan tedavisi alan hastalara preoperatif yaklaşımı: bir anket çalışması

Selma Urfalıoğlu, Abdullah Beyoğlu

The effect of DEBIO 1143 usage alone or in combination with tamoxifen on estrogen receptor positive breast cancer cell lines 9-18

DEBIO 1143'ün tek başına veya tamoxifenle kombinasyonunun östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücre hatlarındaki etkisi

Berrin Tuğrul, Merve İşseven

Short and midterm results of laparoscopic sleeve gastrectomy and its effects on hypertension and type 2 diabetes 19-26

Laparoskopik sleeve gastrektomi'nin kısa ve orta dönem sonuçları, tip 2 diyabet ve hipertansiyona etkileri

Seda Baştürk, Onur Birsen, Tuğberk Baştürk

Miksopapiller ependimomda cerrahi sonuçlar: kapsül bütünlüğünün önemi 27-31

Surgical results of myxopapillary ependymoma: the importance of capsule integrity

İsmail İştemen, Ali Arslan, Semih Kıvanç Olguner, Yurdal Gezeran, Ali İhsan Ökten, Kemal Alper Afşer, Emre Bilgin

0-24 ay arası infantlarda bakım veren kişilerin nörogelişim üzerine etkisi 33-40

The effect of caregivers on neuro-development of infants aged 0-24 months old

Ayşin Nalbantoğlu, Saliha Baykal

Uyku bozukluğu farkındalığı, uyku bozukluğu semptomlarının sıklığı ve semptomlar ile ilişkili faktörler: yaşlı popülasyon örneği 41-51

Awareness of sleep disorders, frequency of sleep disorders symptoms, the factors associated with symptoms: elderly population sample

Zeynep Güneş, Safiye Özvurmaz

Denizli bölgesinde baş-boyun tümörlerinin dağılımı ve klinik kaynak kullanımına etkisi 53-59

The distribution of head and neck tumors in Denizli region and its effects on usage of clinic resources

Aslınur Ezber, Melike Köroğlu, Gizem Yıldız, Fazıl Necdet Ardıç

Effects of childbirth preparation education on the preference of mode of delivery in pregnant nulliparous women 61-67

Nullipar gebe kadınlarda doğuma hazırlık eğitiminin doğum şekli üzerine etkisi

Mehmet Sipahi

Onkoloji hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları 69-80

The status of oncology patients about using complementary and alternative treatment methods

Metin Deniz Karakoç

Bebek dostu bir hastanede doğumu takiben formül süt desteği verilmesinde belirleyici faktörler 81-90

Determinant factors in formula supplementation following delivery in a baby-friendly hospital

Selma Aktaş, Ebru Kazancı, Ayşe Korkmaz, Zeliha Özge Kuroğlu

Investigation of phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae strains isolated from nosocomial infections 91-99

Hastane enfeksiyonlarından izole edilen karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae suşlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin incelenmesi

Sema Alaçam, İrmak Baran

Kaempferol, kurkumin ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun deneysel akut pankreatitteki etkileri 101-108

The ameliorative effects of kaempferol, curcumin and kaempferol-curcumin combination on experimental acute pancreatitis

Musa Turgut, Halil Kocamaz, Esin Avcı, Mutlu Yaka, Gülçin Abban Mete

Polysomnography in normocapnic patients receiving domiciliary non-invasive mechanical ventilation due to chronic respiratory failure: is it really necessary? 109-117

Kronik solunum yetmezliği nedeniyle evde non-invaziv mekanik ventilasyon kullanan normokapnik hastalarda polisomnografi: gerçekten gerekli mi?

Gülgün Çetintaş Afşar, Eylem Tunçay

Primeri bilinmeyen maligniteli hastaların değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/ BT'nin rolü 119-127

The role of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with cancer of unknown primary

Aziz Gültekin, Tarık Şengöz

Antalya il merkezinde kronik spontan ürtikeri olan çocukların klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesi 129-135

Evaluation of clinical and demographic data of children with chronic spontaneous urticaria in Antalya province

Serkan Filiz

Perkütan koroner girişim yapılmış gerçek yaşam hastalarında ikili antitrombosit tedavi kullanımının PRECISE-DAPT, DAPT skorlarına göre değerlendirilmesi ve bu skorların stent trombozu, ciddi kanama ile ilişkisi 137-147

Evaluation of the use of dual antiplatelet therapy according to PRECISE-DAPT and DAPT scores in real-life patients undergoing percutaneous coronary intervention and their relationship with stent thrombosis and severe bleeding

Evrim Şimşek, Yavuz Selim Kılıç, Azem Akıllı

İnfertil kadınlarda Chlamydia trachomatis seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi 149-154

Seroprevalence of Chlamydia trachomatis at infertile women and analysis of the current situation

Rasih Felek

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve natriüretik peptidler: retrospektif kapalı kohort verileri 155-162

Heart failure with reduced ejection fraction, atrial fibrillation and natriuretic peptides: retrospective data from a closed cohort

Ebru İpek Türkoğlu, Emine Çiğdem Kırçıçeği Çiçekdağ

Anal fissür: Kabızlığın bir komplikasyonu mu? 163-167

Anal fissure: A complication of constipation?

Mehmet Ali Özen, Egemen Eroğlu

Kadınların kişisel bakımlarının değerlendirilmesi 169-175

Evaluation of women's personal care

Melis Gönülal, Aylin Öztürk Meral, Meltem Türkmen

Screening of hepatitis and HIV infections in an alcohol and drug addiction treatment center 177-186

Alkol ve uyuşturucu madde bağımlıları tedavi merkezinde hepatit ve HIV enfeksiyonlarının tanınması

Özgür Dağlı

Triküspid kapak replasmanı geçiren hastalarda mekanik ve biyoprotez kapakların sonuçlarının değerlendirilmesi 187-192

Evaluation of the results of mechanical and bioprosthetic valves in patients with tricuspid valve replacement

Mustafa Çağdaş Çayır

Obezite için laparoskopik sleeve gastrektomi'nin 4 yıllık uzun dönem metabolik, ghrelin seviyesi ve komorbidite değişimi üzerine etkileri ve sonuçları 193-198

Effects and results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity on 4-year long-term metabolic, ghrelin level and comorbidity change

Onur Kılıç, Onur Birsen, Aslı Mete

Letrozole versus gonadotropins for ovulation induction in patients with endometriosis: a prospective randomized trial 199-206

Endometriozisli hastalarda ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak letrozol ve gonadotropinlerin karşılaştırılması: prospektif randomize çalışma

Tolga Atakul, S.Özlem Altinkaya, Gokalp Oner, Mahmut Tuncay Özgün, Yılmaz Şahin, Ercan Mustafa Aygen

Relationship between fibromyalgia clinical and laboratory parameters with obesity 207-214

Fibromyalji klinik ve laboratuvar parametreleri ile obezite ilişkisi

Hülya Deveci

Olgu Sunumu - Case Report

Mitokondrial miyopati ile seyreden SANDO sendromunda rehabilitasyon 215-218

Rehabilitation of SANDO syndrome with mitochondrial myopathy

Alev Atıgan, Füsün Şahin

Özefagus karsinomunun abse şeklinde prezente olan kalvaryal metastazının radyolojik bulguları 219-223

Radiological findings of calvarial metastasis of esophageal cancer with abscess formation

Emre Emekli, Berat Acu, Durmuş Etiz

Nadir görülen bir genetik ataksi: serebtotendinoz Ksantomatozis 225-228

A rare genetic ataxia: cerebrotendinous xanthomatosis

Dilara Ekici Zincirci, Burcu Önder, Fatma Nur Kesiktaş

A case of recombinant chromosome 4: further delineation of the clinical features 229-234

Bir rekombinant kromozom 4 olgusunun klinik özelliklerinin ayrıntılı tanımlanması

Özlem Anlaş, Gökhan Ozan Çetin, Kanay Yarıbaşı, Füsün Düzcan, Cavidan Nur Semerci Gündüz, Akif Ayaz, Gülseren Bağcı

Derleme - Review

In vivo floresan görüntüleme ve in vivo uygulamalarda kullanılan florofor bileşikler 235-247

In vivo fluorescent imaging and fluorophores used in in-vivo applications

Erdal Tunç

YAZARLAR İÇİN BİLGİ

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayımlar. Dergi yılda üç sayı olmak üzere dört ayda bir (Ocak, Mayıs, Eylül) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur. Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

- a. Yazının başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır. Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'
- b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 50 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir. Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı v.b.) Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

5. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin

özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and Methods, Results, Conclusion).

6. Anahtar sözcükler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

7. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

a. Araştırma makaleleri için;

- Giriş
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Tartışma
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

b. Olgu sunumları için;

- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

c. Diğer makaleler için;

- Giriş
- Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.
- Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)
- Çıkar ilişkisi açıklaması
- Kaynaklar
- Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği v.b.
- Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)
- Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı.)
- Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

8. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Aynı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

- Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)
- Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.
- Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.
- Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalı
- Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".
- İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.
- Başka durumlarda da ">" "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.
- Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.
- Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgöl koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgöl ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".
- Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.
- Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgöl) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise . (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe Yazım), 12.17 (İngilizce Yazım).

Metin içerisinde kaynak kullanımı:

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez içinde virgöl ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].
- İkiden fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".
- Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmada bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".
- Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..."

veya "Aybek et al. [7] stated that...".

h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onayının alındığı Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne

Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar

- Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.
- Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.
- Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.
- Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,
- Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Basılı degilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1.Doı olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107

2.Doı olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med. 2011;155:97-107. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Basılmamış makaler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. Pediatr Dermatol 2018. <https://dx.doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>

2. Rambon Shamilov and Brian J. AneskievichJ. TNIP1 in Autoimmune Diseases: Regulation of Toll-like Receptor Signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/3491269>

3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 Expression Leads to Increased Proliferation of Human Keratinocytes and Severer Psoriasis-Like

Conditions in an Imiquimod-Induced Mouse Model of Dermatitis. PLoS ONE 2015; 10: e0127957. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üstden sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.
- e. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.
- g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.
- i. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti “-” kullanılmalıdır.
- j. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: “166-171.”. Lütfen “166-9”. “166-69” yazmayınız.
- k. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.
- a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.
- c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.
- d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.
- e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgül işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.
- f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti “-” kullanılmalıdır.
- g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: “914-916.”
- h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010. (Accessed September 14, 2010.).

Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions. Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting; 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- a. Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- b. Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- c. Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır ve Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- d. Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- e. Tabloların Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- a. Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılması olmalıdır.
 - b. Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
 - c. Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
 - d. Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
 - e. Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- kalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 1(bir) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İNTİHAL KONTROLÜ

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, editörler kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

İletişim adresi

Prof. Dr. Selçuk Yüksel
Pamukkale Tıp Dergisi
Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunussemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli
Tel:0 258 296 1619
Fax: 0 258 296 1765
e-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
<http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>

The approach of Turkish ophthalmologists concerning anticoagulant/antiaggregant therapy: a questionnaire study

Türk oftalmologların antikoagülan/antiagregan tedavisi alan hastalara preoperatif yaklaşımı: bir anket çalışması

Selma Urfaloğlu, Abdullah Beyoğlu

Gönderilme tarihi:15.08.2019

Kabul tarihi:27.12.2019

Abstract

Purpose: The aim of the study was to update the information about anticoagulant/antiaggregant drugs for ophthalmologists.

Materials and methods: A questionnaire investigating the information about anticoagulant/antiaggregant drugs and perioperative management of these agents was answered by 106 ophthalmologists.

Results: The participants included residents by 19 (17.9%), specialists by 69 (65.1%), academic members by 18 (17%); 47.2% of the participants have been serving in ophthalmology field for ≥ 10 years.

It was detected that 58 (54.7%) participants were trained about these drugs; and 78 (73.5%) participants have knowledge on terms as well as differentiation of anticoagulant/antiaggregant agents. There was not any difference between the physicians in terms of training and drug differentiation ($p=0.970$, $p=0.948$, respectively). Six or more preparations were known by 10.4% of the participants whereas 4 to 6 preparations were known by 48.1% of the participants and 1 to 3 preparations were known by 41.5% of the participants.

In consideration of perioperative drug management, it was determined that 52 (49.1%) physicians recommend discontinuation of the medications whereas 24 (22.6%) physicians suggest continuation of drug use. The rates for drug discontinuation were found higher in university hospitals as well as training and research hospitals when compared with public hospitals and private hospitals ($p=0.03$).

Conclusion: Information on anticoagulant/antiaggregant agents as well as perioperative management is essential to prevent complications. Therefore, training in ophthalmology clinics where the patients who are treated with aforesaid drugs may increase the awareness on this issue.

Keywords: Ophthalmologist, anticoagulant/antiaggregant, hemorrhagic complication, preoperative management.

Urfaloğlu S, Beyoğlu A. Urfaloğlu S, Beyoğlu A. The approach of Turkish ophthalmologists concerning anticoagulant/antiaggregant therapy: A questionnaire study. Pam Med J 2020;13:1-8.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, oftalmologların antikoagülan/antiagregan ilaçlar hakkındaki bilgilerini güncellemektir.

Gereç ve yöntem: Antikoagülan/antiagregan ilaçlar ve bu ajanların perioperatif yönetimi hakkındaki bilgileri araştıran bir anket 106 oftalmolog tarafından cevaplandı.

Bulgular: Katılımcıların 19'u (%17,9) asistan, 69'u (%65,1) uzman, 18'i (%17) akademisyen olup; %47.2'si 10 yıldan beri oftalmoloji alanında hizmet vermektedir.

Elli sekiz (%54.7) katılımcının bu ilaçlar hakkında bir eğitim aldığı, 78 (%73,5) katılımcının antikoagülan/antiagregan ajanların ayırt edilebilmesinin yanı sıra; konuyla ilgili terimler hakkında da bilgi sahibi olduğu görüldü. Hekimler arasında eğitim alma ve ilaçların tanınması açısından fark yoktu (sırasıyla, $p=0.970$, $p=0.948$). Katılımcıların %10.4'ü 6 veya daha fazla ilacı, %48.1'i 4-6 arası ilacı, %41.5'i 1-3 arası ilacı biliyordu.

Perioperatif ilaç yönetimi göz önüne alındığında, 52 (%49,1) hekimin ilaç tedavisinin kesilmesini, 24 (%22,6) hekimin ise ilaç kullanımının devamını önerdiği görüldü. İlaç kesilme oranları; üniversite hastaneleri ve eğitim ve araştırma hastanelerinde, kamu hastaneleri ve özel hastanelere kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0,03$).

Sonuç: Antikoagülan/antiagregan ilaçlar ve bu ajanların perioperatif yönetimleri hakkındaki bilgilerin bilinmesi komplikasyonların önlenmesi açısından esastır. Bu nedenle; bu ilaçlar ve ilaçlarla tedavi edilen hastalarla ilgili oftalmoloji kliniklerinde uygulanacak düzenli eğitim, bu konudaki farkındalığı artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Oftalmolojist, antikoagülan/antiagregan, hemorajik komplikasyon, preoperatif yönetim.

Urfaloğlu S, Beyoğlu A. Türk oftalmologların antikoagülan/antiagregan tedaviye preoperatif yaklaşımı: Bir anket çalışması. Pam Tıp Derg 2020;13:1-8.

Selma Urfaloğlu, Assis. Prof. Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, KAHRAMANMARAS, e-mail: sakyo103@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-3709-6988) (Sorumlu Yazar)

Abdullah Beyoğlu, Assis. Prof. Department of Ophthalmology, Kahramanmaraş Sutcu Imam University, Faculty of Medicine, KAHRAMANMARAS, e-mail: drabeyoglu@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1948-7755)

Introduction

According to US Department of Health and Human Services data, the 49.2 million people 65 years of age and older in 2016 are expected to increase to 98.2 million by 2060 [1]. Prolongation of life expectancy increases the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases progressing to thromboembolic events.

Anticoagulant and antithrombotic drugs are used in a wide range of conditions, including acute and chronic disorders, such as deep vein thrombosis (DVT), embolism, myocardial infarction, and stroke [2, 3]. Patient management becomes difficult due to diversity of concepts that may cause incomprehensibility, like anticoagulant and antiplatelet agents [4]. Underlying comorbid conditions that require continuous use of such drugs and possible hemorrhagic complications during perioperative use of these drugs create a risk/benefit contradiction for physicians and require individualized management of each patient [3, 5].

Although there is a wide range of patients who undergo operations due to ophthalmologic conditions, anticoagulant and antiaggregant drugs are frequently used due to advanced age and comorbid cardiovascular and cerebrovascular diseases [6-8]. An increase in perioperative ischemic or hemorrhagic complications due to preoperative discontinuation and/or uncontrolled continuation of these drugs may occur.

The aim of the present questionnaire study was to obtain updated information and increase the awareness of ophthalmologists, who had different training and experience levels and worked in different hospitals, on anticoagulant and antiaggregant drugs and perioperative management of patients using such drugs.

Materials and methods

The study was initiated after receiving approval from the Clinical Researches Ethical Committee (CREC) of the medical faculty within Kahramanmaraş Sutcu Imam University (protocol number/date; 74/14.02.2018) and verbal consent from the ophthalmologists following explanation of the study objective and content. The questionnaire was prepared by

revising the questions created by Akturk et al. [9] to determine the approaches of dentists on anticoagulant treatment in patients undergoing coronary stent procedures.

A power analysis performed prior to the study (G*Power 3.1 Statistical Power Analyses program) revealed that the number of ophthalmologists to be included in the study should be 96 according to a power of 85%. Accordingly, 106 ophthalmologists working in different hospitals under different titles (e.g., resident, specialist, academic member) were asked to complete a questionnaire consisting of 14 questions about demographic information, anticoagulant and antiaggregant drugs, and perioperative management through an in-person interview, telephone call, or e-mail.

Statistical analysis

Statistical evaluation was performed using SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. Descriptive statistical data were used as follows: categorical data were expressed as frequency (n) and percentage (%), whereas numerical data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Conformity of numerical data to a normal distribution was assessed through Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. An independent chi-square test was used to evaluate the association between categorical data, but the likelihood ratio or Fisher's exact test was preferred according to a minimum expectancy ratio. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all evaluations.

Results

For the demographic data, 46.2% (n=49) of the participating ophthalmologists were female, and 53.8% of them were male, with an average age of 36.48 ± 5.59 years (range 24-51 years) for all participants. Nineteen (17.9%) participants were residents; sixty-nine (65.1%) participants were specialists; and eighteen (17%) participants were academic members. The participation from university hospitals was highest with 35 (33%) physicians. This group was followed by 31 (29.2%) physicians from training and research hospitals and 24 (22.7%) and 16 (15.1%) physicians from public hospitals and private hospitals, respectively. Most participants (47.2%) had served in the

ophthalmology department for 10 years or more. Demographic data for the ophthalmologists are presented in Table 1.

All the participating ophthalmologists answered all questions adequately. Fifty-eight (54.7%) participants expressed that they were trained on anticoagulant and antiaggregant drugs once during their residency training; and 78 (73.5%) participants knew anticoagulant and antiaggregant drug concepts and how to differentiate the corresponding drugs. There was no statistically significant difference in terms of training and the ability to differentiate these drugs among the physicians of each title ($p=0.970$ and $p=0.948$, respectively). Among the drugs classified in these groups, 6 or more drugs were known by 11 (10.4%) physicians, whereas 4 to 6 drugs were known by 51 (48.1%) physicians and 1 to 3 drugs were known by 44 (41.5%) physicians. When the groups were compared, drug recognition of 4 or more drugs by specialists was significantly lower than by residents and academic members ($p=0.013$) (Table 2).

The responses of the participant physicians on the subject of patients with anticoagulant and antiaggregant drug history whose surgery was planned to include local anesthesia (LA) are given in Table 3. Accordingly, 89 (84%) physicians personally investigated the medication histories of their patients. The investigation rates were high at each title level; and there was no statistically significant difference ($p=0.265$). It was observed that 80 (75.5%) physicians knew 5 of the blood tests used to analyze drug levels. However, only 63 (59.4%) ordered blood tests for these patients; 20 (18.9%) physicians rarely ordered these tests; and 23 (21.7%) physicians never ordered any of these tests. When the participants were compared, the rates for ordering tests were substantially higher for residents and academic members than for specialists ($p=0.009$). A preoperative consultation order for patients with medication histories from departments such as anesthesia, cardiology, and neurosurgery was not ordered by 20 (18.9%) physicians; 55 (51.9%) physicians requested a consultation; and the remaining 31 (29.2%) physicians rarely requested a consultation. When the

consultation requests were compared among participants, requests by the academic members were significantly higher than those by other participants ($p=0.04$). An assessment performed based on the institutions where the physicians provided services revealed that the rates of blood test and consultation orders were significantly higher in training institutions, such as university hospitals and training and research hospitals, than public and private hospitals where no residency training was provided ($p=0.00$ and $p=0.02$, respectively).

Possible complications in case of interruption in or continuation of anticoagulant and antiaggregant drugs were well known by 88 (83%) physicians, whereas 52 (49.1%) physicians suggested absolute interruption and 24 (22.6%) physicians recommended continuation of the drugs. The academic members mostly preferred interruption; however, specialists preferred to continue the drugs, but statistical significance was not reached ($p=0.284$). In line with these outcomes, the rates for drug discontinuation were significantly higher in university hospitals and training and research hospitals when compared with those in public hospitals and private hospitals ($p=0.03$).

Discussion

The present study is the first questionnaire study on anticoagulant and antiaggregant drugs and perioperative management of these drugs by ophthalmologists in our country. The study showed that ophthalmologists have an opinion on anticoagulant and antiaggregant concepts and drugs; however, such information is prone to be forgotten by specialists during their services, although almost half of the participants mentioned receiving training on this topic. Physicians usually know about perioperative management of patients using such drugs and the process to be followed; however, tests and consultations are not ordered as much as required, and the members of hospitals providing residency training are more careful about this issue. The present study detected that there was no consensus on the continuation or discontinuation of drugs during the perioperative period; academic members especially express their opinion about discontinuation in university hospitals.

Table 1. Demographic data of ophthalmologists.

Mean±SD	
Age (year)	36.48±5.59
Sex	n (%)
Female	49 (46.2)
Male	57 (53.8)
Place of employment	n (%)
University hospital	35 (33.0)
Training and Research hospital	31 (29.2)
State hospital	24 (22.7)
Private hospital	16 (15.1)
Professional experience (year)	n (%)
0-3	16 (15.1)
4-6	15 (14.1)
7-10	25 (23.6)
>10	50 (47.2)
Training title	n (%)
Research assistant	19 (17.9)
Specialist	69 (65.1)
Lecturer	18 (17.0)

Table 2. General questions about anticoagulant/antiaggregant drugs.

	n (%)
† Have you received any training about anticoagulant/antiaggregant drugs?	
Yes	58 (54.7)
No	35 (33.0)
I Cannot recall	13 (12.3)
ª Do you know the anticoagulant / antiaggregant concepts and / or the distinction of drugs?	
Yes	78 (73.5)
No	13 (12.3)
I Cannot recall	15 (14.2)
§ How many anticoagulant / antiaggregant drugs do you know?	
I don't know	0 (0)
1-3	44 (41.5)
4-6	51 (48.1)
>6	11 (10.4)

Independent chi-square test; minimum expect ratio: Likelihood ratio or Fisher's Exact test;

$p < 0.05$ was accepted as statistically significant;

†, ª, §: When the answers given to the questionnaire were compared between all physicians;

†: $p = 0.970$, ª: $p = 0.948$, §: $p = 0.013$

Table 3. Questions about the use of anticoagulant/antiaggregant drugs and general approach in patients who will be operated.

	n (%)
†Are you questioning the use of preoperative anticoagulant / antiaggregant medication in patients to be operated?	
I'm questioning	89 (84.0)
Asistant medical staff questioning	6 (5.6)
Not questioning	11 (10.4)
ª Do you want any consultation before operating patients receiving anticoagulant/antiaggregant medication?	
Yes	55 (51.9)
No	20 (18.9)
Rarely	31 (29.2)
§ Do you want any blood tests before the patients taking anticoagulant/antiaggregant medication?	
Yes	63 (59.4)
No	23 (21.7)
Rarely	20 (18.9)
How many do you know about the patients who are taking anticoagulant/antiaggregant medication? (PTT, a-PTT, INR, BT, PC)	
I don't know	1 (0.9)
1	0 (0)
2	5 (4.7)
3	9 (8.5)
4	11 (10.4)
5	80 (75.5)
£Do you discontinue these medications before you can operate the patients who receive anticoagulant/antiaggregant drugs?	
Yes	52 (49.1)
No	24 (22.6)
Rarely	30 (28.3)
Do you know that preoperative discontinuation and / or continuation of anticoagulant/antiaggregant medication may cause complications?	
Yes	88 (83.0)
No	1 (0.9)
I know, but I don't recall	17 (16.1)

Independent chi-square test; minimum expect ratio: Likelihood ratio or Fisher's Exact test; $p < 0.05$ was accepted as statistically significant;

†, ª, §, £: When the answers given to the questionnaire were compared between all physicians;

†: $p=0.265$, ª: $p=0.04$, §: $p=0.009$, £: $p=0.284$

(PTT: Prothrombin time, a-PTT: activated partial thromboplastin time, INR: International normalized ratio, BT: Bleeding time, PC: Platelet count)

Better knowledge on mortality and risk factors increased because of thromboembolic events which enabled the development of pharmacological precautions. The preference on anticoagulant and antithrombotic drugs was enlarged by the development of agents for target molecules [4]. The number of terms used for these agents are so great that confusion may occur, even among physicians. Anticoagulant drugs act on clot formation and coagulation factors and affect in-vivo and in-vitro coagulation tests. Oral warfarin and parenteral unfractionated heparin (UFH) are basic agents in this drug class. Antithrombotic drugs include UFH, low molecular weight heparins (LMWHs) (e.g., enoxaparin), factor II_a inhibitors (e.g., dabigatran), factor X_a inhibitors (e.g., rivaroxaban, fondaparinux), and antiplatelet drugs [4, 5]. Antiplatelet drugs inhibit platelet chemotaxis and aggregation and include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [e.g., aspirin and cyclooxygenase (COX) I and II inhibitors], phosphodiesterase inhibitors (e.g., dipyridamole), thienopyridines (e.g., ticlopidine, ticagrelor, clopidogrel, and prasugrel), and glycoprotein II_b/III_a inhibitors (e.g., abciximab, tirofiban, and eptifibatide). In contrast to anticoagulant agents, antiplatelet drugs rarely require monitoring with laboratory tests, since they do not affect in-vitro coagulation tests [4, 10]. Although the majority of the participating ophthalmologists expressed that they were trained during their residency period and they may recognize the concepts and many agents in this drug class, the number of drugs known by specialists was insufficient. This outcome may be explained by the fact that insufficient updates to or rare use of information related to these drugs during practice may be forgotten despite previous training.

Antithrombotic treatment may increase perioperative bleeding risk in ophthalmic surgeries, but the risk during optimal perioperative management has not fully been defined for ophthalmic surgeries, in contrast to other surgical fields [11]. The most significant risk for these drugs, which are used for prophylaxis of pulmonary embolism, acute coronary syndrome, acute treatment of DVT, chronic DVT, and cerebrovascular diseases, is perioperative hemorrhagic complications [3]. Beyond the thromboembolic event requiring use of the drug, surgical trauma and long-term immobilization of the patient after surgery increase the risk for

DVT [10]. Hereby, the decision to discontinue or continue the drug during the perioperative period requires a risk/benefit comparison for thromboembolism and bleeding, and the decision should be made according to the patient's condition.

Consideration of a discontinuation period of two-times the half-life of the drug starting from the last administration is essential for all oral and parenteral anticoagulant and antiaggregant drugs [12]. Therefore, the discontinuation period may differ for each drug in elective surgical procedures. For example, the recommended preoperative discontinuation periods are 5 days for warfarin, 10 to 48 hours for glycoprotein II_b/III_a inhibitors and 4 to 6 hours, 12 hours, and 36 hours for UFH, DMAH, and fondaparinux, respectively. Discontinuation of aspirin and NSAIDs is not suggested; however, a delay in the operation and discontinuation of thienopyridines are preferred for patients with coronary stenting who concurrently use aspirin and thienopyridines. If a delay in surgery is not possible, the continuation of dual aspirin-thienopyridine treatment is recommended [10]. Bridging treatment with DMAHs is suggested for older patients with cardiac problems to prevent thrombotic complications due to 5-day interruptions in warfarin, which are frequently used [5, 10]. Although there was no consensus among ophthalmologists, recent publications state it is appropriate to continue antithrombotic agent treatment, especially in routine cataract surgery with topical or sub-Tenon's anesthesia, and that dual antiplatelet therapy should be avoided if sharp needle anesthesia is planned [13]. It was determined in the present study that the majority of ophthalmologists investigate drug use history in detail; however, they experience difficulty at the decision stage, although they have sufficient knowledge on complications that may occur with discontinuation or continuation of the drug. Academic members and residents in university hospitals usually preferred discontinuation of the drug, since the cases they accepted were complicated and high complication rates may play a role in their preference. Consultation requests from other disciplines, including anesthesia, cardiology, neurology, and neurosurgery, through a multidisciplinary approach is important in this decision. In addition to indications for surgery, consideration of the suggestions for underlying pathologies may support better patient

management. The participating ophthalmologists remained doubtful in requesting consultations from other departments and in drug management; the consultation rates were higher in training institutions, such as university hospitals and training and research hospitals than in other institutions. A multidisciplinary approach and higher consultation request rates in training institutions were considered as a strengthening factor for the physician to decide to discontinue or continue the drug.

There is no consensus on the effect of anticoagulant and antiaggregant agents on spontaneous ocular hemorrhage. Many articles on patients with age-dependent macular degeneration (ADMD) who use such drugs have reported drug-induced spontaneous subretinal and suprachoroidal hemorrhage [14-16], whereas a study conducted by Ying et al. [17] could not determine an association. The incidence of intraocular bleeding is minimal in patients using warfarin who had uncomplicated phacoemulsification surgery, and the drug may be used safely [6], whereas the frequency of bleeding increased when anticoagulant agents continued to be used [7]. The incidence of bleeding was lower in patients who underwent vitreous surgery and intravitreal injections [8,16]. In addition, hemorrhagic complications were reported in most ophthalmic surgical types except corneal surgeries (glaucoma, vitreoretinal, oculoplastic, lacrimal surgery, etc.) according to a review [13]. Despite whether they are performed spontaneously or postoperatively, blood coagulation tests should be performed preoperatively, and the general condition should be determined. For this purpose, the prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and partial thromboplastin time (a-PTT) should be tested in patients using anticoagulant drugs and antiaggregant drugs; the platelet count and bleeding time should be utilized for antiplatelet drugs [4]. This situation is related to the occurrence of more intraocular hemorrhage in patients with high INR levels using these drugs. [16, 19]. However, there are also studies suggesting that oral anticoagulants can be maintained at INR values in the therapeutic range [13]. Although the majority of the ophthalmologists knew the blood tests required, the rate of laboratory test orders was not high during the preoperative period. These rates were lower among specialists

working in public and private hospitals.

The limitation of the present study was the sample size, although the questionnaire was delivered to a certain number of physicians. The study was performed through an in-person interview, telephone call, or e-mail; however, the performance of such studies via professional societies would provide a better sample size.

In conclusion, anticoagulant and antiaggregant drugs may cause severe complications during the perioperative period. These complications may be prevented by having general information about the drugs and adequate knowledge on perioperative patient management. Therefore, it is considered that the addition of training to the curriculum would increase the awareness in ophthalmology clinics where older patients with concomitant diseases using these drugs undergo operations.

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

References

- 1- United States department of health and human services. administration on aging, administration for community living. A profile of older americans 2017:16. <https://acl.gov/aging-and-disability-in-america/data-and-research/profile-older-americans> Accessed April 2018.
- 2- Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. ESA VTE guidelines task force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77-83. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000729>
- 3- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:287-310. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.287S
- 4- Demir M, Tekgündüz E. Antithrombotic and anticoagulant usage policies. *Trakya Univ Tip Fak Derg* 2010;27:69-73.
- 5- Karadağ B, İkitimur B, Öngen Z. Perioperative management in patients receiving newer oral anticoagulant and antiaggregant agents. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:548-551. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.44977>
- 6- Barequet IS, Sachs D, Priel A, et al. Phacoemulsification of cataract in patients receiving coumadin therapy: ocular and hematologic risk assessment. *Am J Ophthalmol* 2007;144:719-723. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.07.029>

- 7- Law SK, Song BJ, Yu F, Kurbanyan K, Yang TA, Caprioli J. Hemorrhagic complications from glaucoma surgery in patients on anticoagulation therapy or antiplatelet therapy. *Am J Ophthalmol* 2008;145:736-746. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.12.007>
- 8- Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011;31:1983-1987. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31821800cd>
- 9- Aktürk İF, Çağlar FN, Keskin K, et al. Approach of Turkish dentists concerning patients with coronary stents and dual antiplatelet therapy. *İstanbul Med J* 2014;15:47-49.
- 10- Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:263-309. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000763>
- 11- Sucker C, Hager A, Kosclelly J, Feltgen N. Oral anticoagulation: current overview and perioperative management in ophthalmic surgery. *Ophthalmologie* 2019;116:144-151. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0724-y>
- 12- Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007;62:1154-1160. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05195.x>
- 13- Makuloluwa AK, Tiew S, Briggs M. Peri-operative management of ophthalmic patients on anti-thrombotic agents: a literature review. *Eye* 2019;33:1044-1059. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0382-6>
- 14- Kuhli-Hattenbach C, Fischer IB, Schalus R, Hattenbach LO. Subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy. *Am J Ophthalmol* 2010;149:316-321. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.08.033>
- 15- Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM, Mehta SV, Mieler WF, Jager RD. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30:1573-1578. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181e2266d>
- 16- Knox FA, Johnston PB. Spontaneous suprachoroidal haemorrhage in a patient with age-related macular degeneration on excessive anticoagulation therapy. *Eye (Lond)* 2002;16:669-670. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700109>
- 17- Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Grunwald JE, Ahmed O, Martin DF. Comparison of age-related macular degeneration treatments trials research group. Association between antiplatelet or anticoagulant drugs and retinal or subretinal hemorrhage in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmol* 2016;123:352-360. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.046>
- 18- Olson JM, Scott IU, Kerchner DL, Kunselman AR. Association between systemic anticoagulation and rate of intraocular hemorrhage following intravitreal anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44:455-459. <https://doi.org/10.3928/23258160-20130909-06>
- 19- Akkan Aydoğmuş FS, Serdar K, Kalaycı D, Çelik A. Spontaneous suprachoroidal hemorrhage associated with iatrogenic coagulopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2019;13:174-175. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000554>

Ethics committee approval: The study was initiated after receiving approval from the Clinical Researches Ethical Committee (CREC) of the medical faculty within Kahramanmaraş Sutcu Imam University (protocol number/date; 74/14.02.2018)

The effect of DEBIO 1143 usage alone or in combination with tamoxifen on estrogen receptor positive breast cancer cell lines

DEBIO 1143'ün tek başına veya tamoxifenle kombinasyonunun östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücre hatlarındaki etkisi

Berrin Tuğrul, Merve İşseven

Gönderilme tarihi:21.09.2019

Kabul tarihi:07.10.2019

Abstract

Purpose: To investigate the effect of increased concentrations of tamoxifen (TAM) and DEBIO 1143 (AT-406) administered alone or in combination on cells in MCF-7 and BT-474 estrogen receptor positive (ER+) breast cancer cell lines.

Materials and methods: The effect of tamoxifen and DEBIO 1143 administered alone or in combination on cell viability in MCF-7 and BT-474 cell lines at the 72nd hour was assessed by the XTT test. Multi-parameter apoptosis assay kit was used to display the effect of the alone/combination of TAM and DEBIO 1143 on both cell lines. Fluorescence microscopic analysis was performed.

Results: The IC50 value of TAM was 3.8 ± 0.6 micromolar (μM) and 18.9 ± 6.7 μM in the MCF-7 and BT-474 cell lines, respectively. The IC50 value of DEBIO 1143 was 15 ± 0.5 μM in the MCF-7 cell line. The results related to drug combination were statistically significant for both cell lines ($p<0.001$). The decrease in cell viability was not associated with apoptosis.

Conclusion: In ER+breast cancer cell lines, the combined doses of the TAM and DEBIO 1143 reduced cell viability more than their administration alone. Combined administrations in both cell lines were concluded in a synergistic effect. Further research is needed to determine which cell death type other than apoptosis is associated with a reduction in cell viability caused by combined administration.

Key words: DEBIO 1143, ER+breast cancer, SMAC mimetic, tamoxifen.

Tuğrul B, İşseven M. The effect of DEBIO 1143 usage alone or in combination with tamoxifen on estrogen receptor positive breast cancer cell lines. Pam Med J 2020;13:9-18.

Özet

Amaç: Tamoxifen (TAM) ve DEBIO 1143 (AT-406)'ün artan konsantrasyonlarının tek başına veya birlikte uygulanmasının, MCF-7 ve BT-474 östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri hücre hatlarındaki etkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: XTT testi, tamoxifen ve DEBIO 1143'ün tek başına veya birlikte kullanımın 72 saatlik MCF-7 ve BT-474 hücre hatlarındaki hücre canlılığı üzerine olan etkisini belirlemek için kullanıldı. TAM ve DEBIO 1143'ün tek başına / kombinasyonunun her iki hücre hattı üzerindeki etkisini göstermek için çok parametrelili apoptoz analiz kiti kullanıldı ve floresan mikroskopik görüntüleme yapıldı.

Bulgular: TAM'ın IC50 değeri MCF-7 ve BT-474 hücre hatlarında sırasıyla $3,8\pm 0,6$ mikromolar (μM) ve $18,9\pm 6,7$ μM idi. DEBIO 1143'ün IC50 değeri, MCF-7 hücre hattında $15\pm 0,5$ μM idi. İlaç kombinasyonuna bağlı sonuçlar her iki hücre hattı için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Hücre canlılığının azalması apoptozis ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç: ER+meme kanseri hücre hatlarında, kombinasyon halinde uygulanan TAM ve DEBIO 1143 dozlarının, tek başına uygulanmalarına göre hücre canlılığını daha fazla azalttığı belirlenmiştir. Her iki hücre hattında kombinasyon dozlarının uygulanması sinerjik bir etki göstermiştir. Kombine uygulamanın sebep olduğu hücre canlılığındaki azalmanın, apoptoz dışındaki hangi hücre ölüm tipi ile olduğunu belirlemek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DEBIO 1143, ER+meme kanseri, SMAC mimetik, tamoxifen.

Tuğrul B, İşseven M. DEBIO 1143'ün tek başına veya tamoxifenle kombinasyonunun östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücre hatlarındaki etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:9-18.

Introduction

Breast cancer is one of the heterogeneous disease groups and leading causes of death among women worldwide [1]. More than 60% of human breast cancers are estrogen receptor (ER) positive. Tamoxifen (TAM), a selective estrogen receptor modulator (SERM), is the most common endocrine therapy used in this type of cancer. Approximately 50-60% of patients with estrogen receptor positive (ER+) breast cancer benefit from TAM, while others do not respond. In cells overexpressing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), TAM resistance may develop [2].

There has been a growing interest in combination therapies performed with chemotherapeutics and second mitochondrial-derived activator of caspase (SMAC) mimetics in different cancer types. SMAC mimetics are inhibitors of endogenous inhibitor of apoptosis protein (IAP) acting as an IAP antagonist. Several studies have demonstrated that both monovalent and bivalent SMAC mimetics increased the antitumor activity of other anticancer agents, promoted apoptosis in human cancer cell lines *in vitro* and displayed tumor healing capacity in animal models [3].

DEBIO 1143 (AT-406) is an orally available SMAC mimetic that effectively targets X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) and cellular apoptosis protein 1/2 (cIAP1/2) [4]. *In vitro* studies on various human cancer cell lines revealed that it inhibits cancer cell proliferation effectively. In *in vivo* xenograft tumor studies conducted with mice, rats, dogs and non-human primates, DEBIO 1143 has been shown to induce apoptosis. DEBIO 1143 is currently being investigated in phase 1 clinical trials in the treatment of human cancers [5]. Our literature research demonstrated no publication related to the combined therapy of TAM and DEBIO 1143 in estrogen receptor positive breast cancer cell lines.

In the present study, it was aimed to investigate the effects of co-administration of TAM and DEBIO 1143 on MCF-7 (Luminal A type) and BT-474 (Luminal B type) estrogen receptor positive breast cancer cell lines and to determine the cell death type associated with it.

Materials and methods

Materials

MCF-7 and BT-474 human breast cancer cell lines were obtained from Experimental Research and Application Center Celal Bayar University, and Department of Genetics and Bioengineering, Yeditepe University, respectively.

Cell culture

MCF-7 cell line was cultured in the Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) containing L-glutamine by adding 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% Penicillin/Streptomycin [6]. The BT-474 cell line was cultured in the DMEM containing L-glutamine by adding 10% FBS, 1% Penicillin/Streptomycin and 10 microgram per milliliter ($\mu\text{g}/\text{mL}$) insulin [7]. Cell lines were proliferated in a humidified incubator at 37°C with 5% CO₂.

Preparation of stock solutions of drugs

A 1 millimolar (mM) stock solutions of TAM powder (Sigma, Germany) and DEBIO 1143 (ApexBio, Taiwan) were prepared by dissolving them in Dimethyl sulfoxide (DMSO). After the stock solutions were passed through a 0.22 micrometer (μm) filter, they were stored at -20°C.

Trypan Blue exclusion viable cell assay

Cells were trypsinized and resuspended in equal volumes of medium and Trypan blue (0.05% solution) and counted using a haemocytometer. Trypan blue dye (Invitrogen, USA) exclusion was used to assess cell viability. Live cells appeared bright because they did not induce trypan blue dye from the membrane, whereas dead cells were observed in dark blue.

XTT cell viability test

Of the MCF-7 and BT-474 cells, 1×10^4 cells were seeded into 96-well plates and incubated in a 5% CO₂ humidified incubator at 37°C for 24 hours. This allowed the cells to attach to the wells. While TAM was added to the wells at 1 micromolar (μM), 2 μM , 5 μM , 10 μM , 20 μM doses [8]. DEBIO 1143 was added at 3 μM , 5 μM , 10 μM , 15 μM , 20 μM doses. The XTT Cell Viability Test (Biotium, USA) was performed after the 72nd hour. Subsequently 5 mL of the XTT

solution was mixed with 25 μL of the activation reagent. To each well, 100 μL activated XTT solution which was half of the total volume (200 μL) was added. The cells were incubated in a 5% CO_2 humidified incubator at 37°C for 4 hours. Afterwards, the absorbance value of the wells was measured in the microplate reader (Tecan, Switzerland) at a reference range of 450 - 650 nm. The cell viability was evaluated by CompuSyn 1.0 software.

Synergy determination

Combination index (CI) analysis was performed to determine the synergistic effect of TAM and DEBIO 1143. The proliferative inhibition rate (%) was calculated according to the data obtained from XTT analyses. Data were transformed to fraction affected (Fa; the range 0-1) and was input into CompuSyn software. TAM and DEBIO 1143 synergy quantification was calculated. $\text{CI} < 1$, $\text{CI} = 1$, and $\text{CI} > 1$ values indicated synergism, additive effect, and antagonism in drug combinations, respectively.

Fluorescence microscopy analysis

Fluorescence microscopy analysis was used to investigate cell death. Multi-parameter apoptosis assay kit (CaymanChem, Michigan, USA) was used to show the effect of TAM and DEBIO 1143 combination on MCF-7 and BT-474 cells.

MCF-7 and BT-474 cells were seeded into 6-well plates and incubated in a 5% CO_2 humidified incubator at 37°C for 24 hours. Each well included 1×10^6 cells. Subsequently, MCF-7 cells were treated with 3.8 μM TAM, 10 μM DEBIO 1143 and a combination of the TAM and DEBIO

1143; BT-474 cells were treated with 18.9 μM TAM, 20 μM DEBIO 1143 and a combination of the TAM and DEBIO 1143 in a 5% CO_2 humidified incubator at 37°C for 72 hours. The staining solution was prepared by mixing 2.5 μL of tetra methyl rhodamine ethyl ester (TMRE), 2 μL of Hoechst stain and 25 μL of Annexin V FITC. 250 μL of this solution was added into the wells, and 6-well plates were incubated in the dark for 15 minutes. The cells were visualized under a fluorescence microscope (Olympus, Japan).

Statistical analysis

In the experiments, increasing concentrations of TAM and DEBIO 1143 were tested in three wells and each experiment was repeated three times. Dose-response curves for the increasing concentrations of TAM and DEBIO 1143 were generated in Graphpad Prism 5.0 statistical software (La Jolla, CA, USA). Whether there was a significant difference between the controls and the increasing concentrations of TAM and DEBIO 1143 in terms of the percentages changed the cell viability were investigated using the one-way ANOVA and then Dunnett's test. $p < 0.05$ values were considered as statistically significant.

Results

XTT cell viability test analysis

TAM (1 μM , 2 μM , 5 μM , 10 μM , 20 μM) and DEBIO 1143 (3 μM , 5 μM , 10 μM , 15 μM , 20 μM) by themselves decreased the viability of MCF-7 and BT-474 cells at 72nd hours in a dose-dependent manner ($p < 0.001$) (Figure 1).

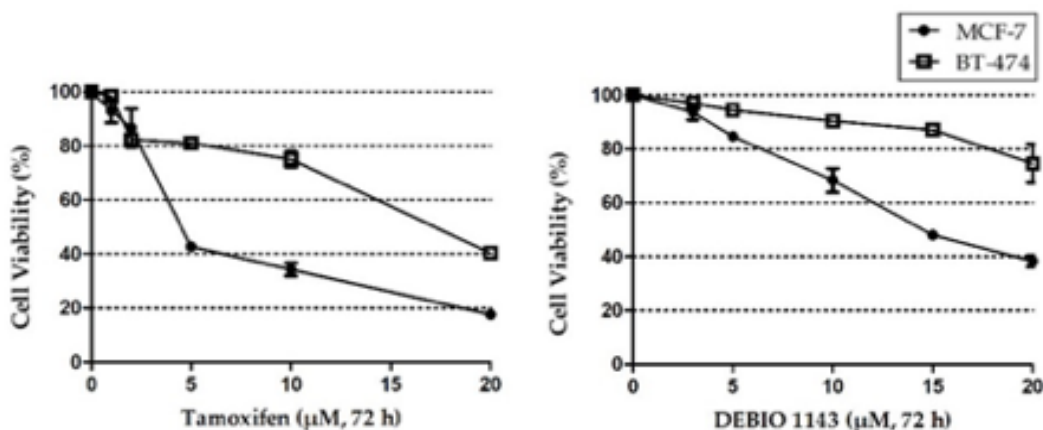


Figure 1. The effect of DEBIO 1143 and tamoxifen on the viability of MCF-7 and BT-474 cell lines at the 72nd hour.

The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values for TAM at 72nd hours were calculated as 3.8±0.6 µM and 18.9±6.7 µM in MCF-7 and BT-474 cells, respectively, and as 15±0.5 µM in the MCF-7 cell line for DEBIO 1143 (Table 1). No half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) value could be obtained for DEBIO 1143 in BT-474 cells.

Data from three different experiments demonstrated that combined doses of TAM and DEBIO 1143 were more effective on MCF-7

and BT-474 cell viability than their single doses (*p*<0.001). (Figure 2).

The combination index analysis of the combination pairs is summarized in Table 2. Combined doses of TAM and DEBIO 1143 in both cell lines were found to be synergistically effective (CI<1.00).

XTT cell viability data for MCF-7 are given in Table 3 and for BT-474 in Table 4.

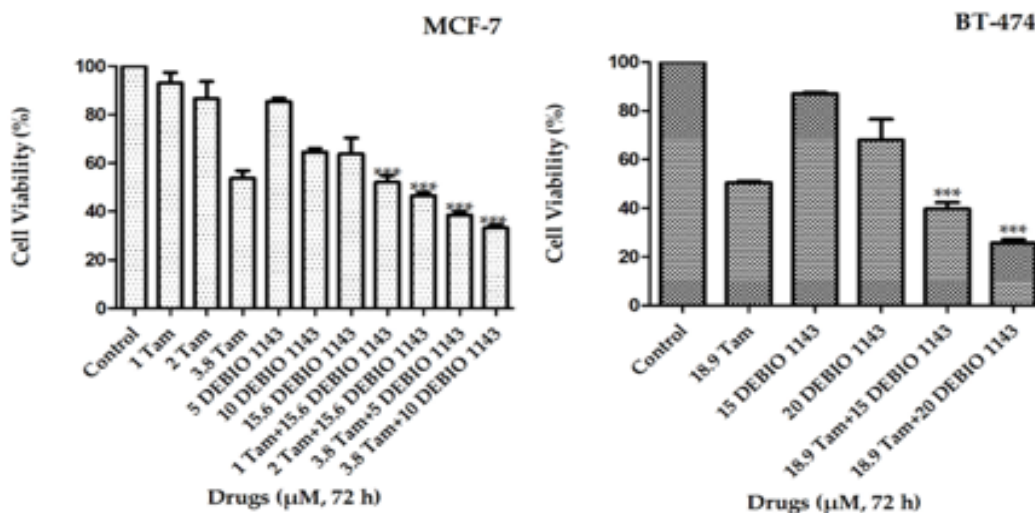


Figure 2. Dose-dependent inhibition of viability of (A) MCF-7 and (B) BT-474 breast cancer cells by tamoxifen, DEBIO 1143 and combination of tamoxifen and DEBIO 1143 (***) *p*<0.001).

Table 1. IC₅₀ values of tamoxifen and DEBIO 1143 on MCF-7 and BT-474 cell lines.

Breast Cancer Cell Line	IC ₅₀ (µM)	
	Tamoxifen	DEBIO 1143
MCF-7	3.8±0.6	15±0.5
BT-474	18.9±6.7	-

IC₅₀: The half maximal inhibitory concentration; µM: Micromolar

Table 2. Combination index analysis of DEBIO 1143 combined with tamoxifen in MCF-7 and BT-474 breast cancer cells.

Cell Line	Combined Drugs	Fa	CI*	Meaning
MCF-7	DEBIO 1143 (5 μ M) + Tam (3.8 μ M)	0.81	0.22	Highly Synergistic
	DEBIO 1143 (10 μ M) + Tam (3.8 μ M)	0.91	0.20	Highly Synergistic
	DEBIO 1143 (15,6 μ M) + Tam (1 μ M)	0.52	0.58	Synergistic
	DEBIO 1143 (15,6 μ M) + Tam (2 μ M)	0.65	0.77	Synergistic
BT-474	DEBIO 1143 (15 μ M) + Tam (18.9 μ M)	0.85	0.60	Synergistic
	DEBIO 1143 (20 μ M) + Tam (18.9 μ M)	0.85	0.69	Synergistic

CI: Combination index; Fa: Fraction affected

*CI=1.00, CI<0.50, highly synergistic; CI<1.00, synergistic; CI>1.00, antagonistic

Table 3. Statistical *p*-values for the MCF-7 cell line.

Statistical Analysis Findings on MCF-7 Cell line			
Compared Groups	<i>p</i> -value	Compared Groups	<i>p</i> -value
C-T _{1μM} +D _{15.6μM}	***	D _{5μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	**
C-T _{2μM} +D _{15.6μM}	***	D _{5μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	***
C-T _{3.8μM} +D _{5μM}	***	D _{5μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	***
C-T _{3.8μM} +D _{10μM}	***	D _{5μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	***
T _{1μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	**	D _{10μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	n.s.
T _{1μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	***	D _{10μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	n.s.
T _{1μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	***	D _{10μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	**
T _{1μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	***	D _{10μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	***
T _{2μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	***	D _{15.6μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	n.s.
T _{2μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	***	D _{15.6μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	n.s.
T _{2μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	***	D _{15.6μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	n.s.
T _{2μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	***	D _{15.6μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	**
T _{3.8μM} -T _{1μM} +D _{15.6μM}	n.s.		
T _{3.8μM} -T _{2μM} +D _{15.6μM}	n.s.		
T _{3.8μM} -T _{3.8μM} +D _{5μM}	**		
T _{3.8μM} -T _{3.8μM} +D _{10μM}	***		

C: Control; D: DEBIO 1143; T: Tamoxifen; n.s.: non significant

** *p*≤0.01; *** *p*≤0.001

Table 4. Statistical *p*-values for the BT-474 cell line.

Statistical Analysis Findings on BT-474 Cell line			
Compared Groups	<i>p</i> -value	Compared Groups	<i>p</i> -value
C-T _{18.9μM} +D _{15μM}	***	D _{15μM} -T _{18.9μM} +D _{15μM}	***
C-T _{18.9μM} +D _{20μM}	***	D _{15μM} -T _{18.9μM} +D _{20μM}	***
T _{18.9μM} -T _{18.9μM} +D _{15μM}	*	D _{20μM} -T _{18.9μM} +D _{15μM}	***
T _{18.9μM} -T _{18.9μM} +D _{20μM}	*	D _{20μM} -T _{18.9μM} +D _{20μM}	***

C: Control; D: DEBIO 1143; T: Tamoxifen

* *p*≤0.05; *** *p*≤0.001

Fluorescence microscopy imaging

Measurement of mitochondrial membrane potential: We determined cell viability using TMRE staining. Subsequently, mitochondrial membrane potential was assessed by a fluorescence microscope. Healthy mitochondria in the control groups were stained with the red fluorescent stain more than the treated groups. The TMRE staining assay showed that TAM and DEBIO 1143 combination could reduce the viability in MCF-7 and BT-474 cells (Figure 3 and Figure 4).

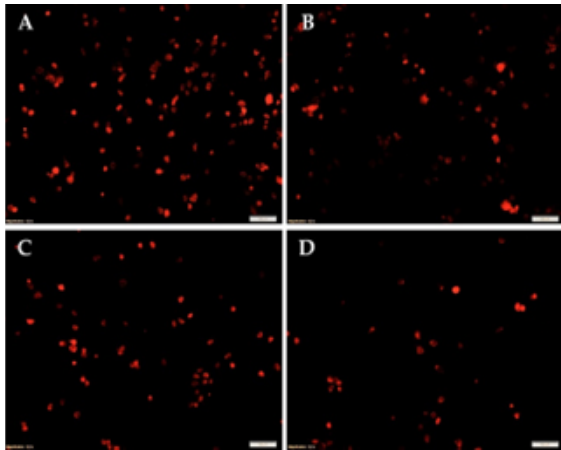


Figure 3. Fluorescent microscope images of MCF-7 cells stained with the TMRE stain (Magnification: 6.3X; Scale: 100 μ m). A: Control, B: 3.8 μ M tamoxifen, C: 10 μ M DEBIO 1143, D: 3.8 μ M tamoxifen + 10 μ M DEBIO 1143.

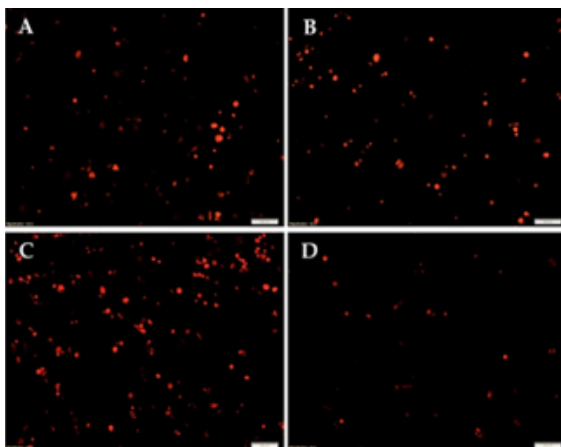


Figure 4. Fluorescent microscope images of BT-474 cells stained with the TMRE stain (Magnification: 6.3X; Scale: 100 μ m). A: Control; B: 18.9 μ M tamoxifen; C: 20 μ M DEBIO 1143; D: 18.9 μ M tamoxifen + 20 μ M DEBIO 1143.

Evaluation of nuclear morphology:

Morphologic differences in nuclei were assessed by a fluorescence microscope after Hoechst staining. Healthy nuclei showed rounded shapes and homogeneous staining. Cells with reduced nuclear size and nuclear fragmentation were suggestive of a decline in cell viability. The Hoechst staining assay demonstrated that TAM and DEBIO 1143 combination could decrease the viability in MCF-7 and BT-474 cells (Figure 5 and Figure 6).

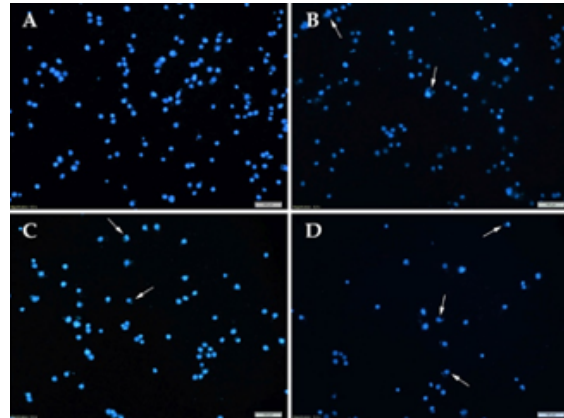


Figure 5. Fluorescent microscope images of MCF-7 cells stained with the Hoechst stain. The arrows B, C, D show the cells with non-robust nucleus (Magnification: 6.3X; Scale: 100 μ m). A: Control; B: 3.8 μ M tamoxifen; C: 10 μ M DEBIO 1143; D: 3.8 μ M tamoxifen + 10 μ M DEBIO 1143.

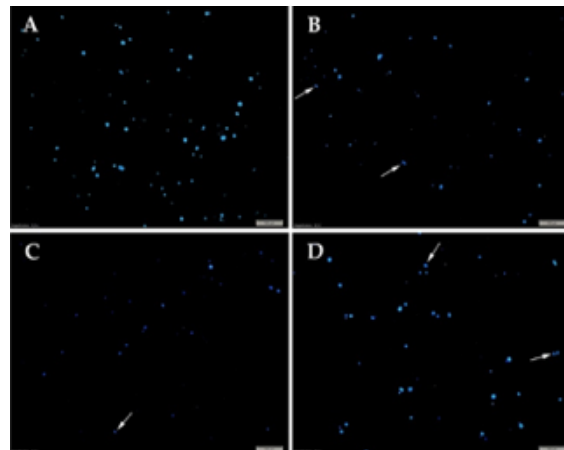


Figure 6. Fluorescent microscope images of BT-474 cells stained with the Hoechst stain. The arrows B, C, D show the cells with non-robust nucleus (Magnification: 6.3X; Scale: 100 μ m). A: Control; B: 18.9 μ M tamoxifen; C: 20 μ M DEBIO 1143; D: 18.9 μ M tamoxifen + 20 μ M DEBIO 1143.

Phosphatidylserine staining of outer membrane of apoptotic cells: In untreated cell lines and in MCF-7 and BT-474 cell lines treated with TAM and DEBIO 1143 separately or in combination, Annexin V FITC staining, indicator of apoptosis, was not observed.

Discussion

This study is the first to investigate the combined effect of TAM and DEBIO 1143 on MCF-7 (Luminal A type) and BT-474 (Luminal B type) ER (+) breast cancer cell lines. Our findings indicate that the combined administration of TAM and DEBIO 1143 have a synergistic effect in both cell lines. In addition, this effect is not related to apoptosis, perhaps it is due to other cell death types such as autophagy or necrosis.

In the present study, the obtained IC_{50} value of TAM at the 72nd hour was 3.8 μ M and 18.9 μ M in the MCF-7 and BT-474 cell lines, respectively. The IC_{50} value in the MCF-7 cell line was similar to the value determined in Wang et al.'s [9] study. The IC_{50} value of TAM at the 72nd hour in MCF-7 cells was 4.12 μ M in Barrett et al.'s [10] study and 10 μ M in Yenigün et al.'s [11] study. The difference in IC_{50} values may be due to experimental differences such as the number of cells tested, cell multiplication conditions, etc.

In the present study, the IC_{50} value of TAM in the BT-474 cell line at the 72nd hour was higher than that in the MCF-7 cell line. According to the BT-474 cell line gene expression profile, the p53 is mutant and HER2 is overexpressed. In the MCF-7 cell line, p53 is a wild type, and HER2 is not expressed. Overexpression of HER2 is associated with the development of resistance to TAM in breast cancer [12]. In breast cancer cell lines, it is also reported that p53 status affects the cellular response to the estrogen receptor modulator TAM and estrogen ligand, and that p53 mutant cell lines are less susceptible to the cytotoxic effect of TAM, which is considered to result from the fact that the loss of p53 function has led to an increase in cross-talk between the estrogen receptor and the EGFR/HER2 pathway [13]. In the present study, increased IC_{50} value of TAM in BT-474 cell line could be due to the gene expression profile of p53 and HER2.

We obtained 15 μ M as the IC_{50} value for DEBIO 1143, a SMAC mimetic, in MCF-7 cell line at the 72nd hour. Chessari et al. [14] conducted a study

on MDA-MB-231 (ER-, Progesterone (PR)-, HER2-, p53 mutant) and EVSA-T (ER-, PR-, HER2 +, p53 mutant) breast cancer cells. They reported IC_{50} values for DEBIO 1143 at the 72nd hour as 0.019 μ M and 0.0021 μ M, respectively. This difference between IC_{50} values may suggest that the mechanism of the cytotoxic effect may be through the hormone receptor profile when the DEBIO 1143 was administered alone. The dose of DEBIO 1143 affecting the ER- and PR- breast cancer cell lines is lower than its dose affecting the ER+, PR+ breast cancer cell lines.

In the XTT cell viability test of the BT-474 cell line, we observed that in the wells which 20 μ M of DEBIO 1143 was applied, the cell viability was found to be 75%. This is probably due to expression differences in BT-474 cells. Unlike MCF-7 cells, HER2 was overexpressed and P53 was mutant in BT-474 cells, which is may reduce the response against DEBIO 1143. Previous studies have shown that the expression of survivin (a member of IAP family) increases with the overexpression of HER2. p53 can not inhibit the expression of survivin because it is in a mutant state [15]. In addition, it was demonstrated that SMAC mimetics affected IAP levels, and backwards was also true: the high level of IAP affected levels of SMAC. In a study conducted by Ma et al. [16], livin, a member of IAP family, was shown to reduce SMAC.

In this study, the synergistic effect of combined administration on cell viability was observed in MCF-7 and BT-474 cell lines (Table 2). In another study conducted on MCF-7 (ER+, PR+ HER2-), MDA-MB-453 (ER-, PR-, HER2+) and MDA-MB-468 (ER-, PR-, HER2-) breast cancer cells, Fandy et al. [17] showed that treatment with a SMAC mimetic increased the effect of TAM. Consistent with these findings, we found that the combination of TAM and DEBIO 1143 had a synergistic effect on MCF-7 and BT-474 breast cancer cells.

Stanculescu et al. [18] found that estrogen increased the expression of cIAP2 in MCF-7 and T47D ER+ breast cancer cells through the activation of nuclear factor κ beta (NF κ B) by tumor necrosis factor alpha (TNF α). In the present study, 15 μ M DEBIO 1143 did not have a reducing effect on the BT-474 cell viability, which was probably due to the high level of cIAP2 which may have inhibited DEBIO 1143. In BT-474 cells exposed to the combination of

TAM and DEBIO 1143, it is estimated that cells with decreased estrogen levels cannot express more cIAP2 and thus high synergistic effect can be observed. Furthermore, the difference in the effects of DEBIO 1143 on the breast cancer cell lines may be due to the differences in the expression of the IAP protein types in MCF-7 and BT-474 cells. In a study conducted, it was stated that DEBIO 1143 tended to bind to cIAP1 and cIAP2 and had less affinity for XIAP [19]. Therefore, it would be useful to investigate the levels of IAP expression in MCF-7 and BT-474 cells.

In the fluorescence microscopic analysis performed with Hoechst 33342 staining, it was observed the combined administration of TAM and DEBIO 1143 in MCF-7 and BT-474 breast cancer cells led to a significant increase in cells with distorted nucleus morphology when compared to the separate administration of TAM or DEBIO 1143. It was also determined that in MCF-7 and BT-474 breast cancer cells stained with TMRE had significantly less staining in the combination group than the control group. These data were compatible with the XTT cell viability test.

In vitro studies conducted on the issue have shown that administration of DEBIO 1143 together with bortezomib [20] or carboplatin [4] or radiation [21] or JQ1 [22] can induce apoptosis in various cancer cell lines.

Our results of Annexin V FITC apoptosis analysis suggested that the effect of the combined administration in both cell lines was not due to apoptosis. The decrease in cell viability may have occurred by one of the cell death mechanisms other than apoptosis.

Several studies have shown that TAM induces autophagy and apoptosis in ER positive breast cancer cells [23, 24]. However, some other studies suggest that TAM induces characteristic morphological changes in breast cancer cells consistent with apoptosis [25]. It has also been shown that TAM can induce autophagy in retinal photoreceptors, glioblastoma and breast cancer cells [23, 26, 27]. Bursch et al. [23] showed that inhibition of autophagy inhibited TAM-induced cell death in MCF-7 cells. In another study, autophagosome formation in MCF-7 cells exposed to TAM was imaged through dansylcadaverine, a fluorescent

probe of autophagosome [28]. Hwang et al. [29] found that autophagy was induced independent of ER as light chain-3-II (LC3-II) increased in ER+ MCF-7 and ER-SKBR-3 breast cancer cells which were exposed to TAM [26].

In many cancer types, cancer cells escaping apoptosis is a characteristic feature. It is also associated with resistance to treatment. In recent years, the therapeutic effect of necroptosis in cancer cells has drawn attention since it is an alternative mechanism of cell death [30]. Necroptosis is a critical cell death mechanism in response to stress and blocked apoptosis. Necroptosis can be induced by chemotherapeutic drugs. The clinically developed SMAC mimetics trigger necroptosis in addition to apoptosis [31].

Cancer cells with defective apoptotic pathways tend to undergo necroptosis. For example, it has been observed that SMAC mimetics increase TNF α -induced necroptosis in caspase-8 or non-Fas-associated protein with death domain (FADD) leukemia cells [30, 32]. It was also shown that administration of SMAC mimetics together with glucocorticoids induced apoptosis in leukemia cells [33] and necroptosis in leukemia cells without a specific caspase-8 expression [34]. The data accessed by Hannes et al. [35] which were consistent with these findings showed that SMAC mimetics induced necroptosis if caspase activation in pancreatic cancer cells is inhibited. The multifunctional role of receptor-interacting protein 1 (RIP1) should also be considered in response to cellular stress. In cases of cellular stress, if there is no functional caspase-8 or if RIP1 is not ubiquitinated, the cell undergoes necroptosis [36]. In a study conducted on MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells, it was thought that RIP1 accumulated due to the destruction of cIAP by a SMAC mimetic, and therefore necroptosis occurred [37].

In the light of our and previous results on the cytotoxic effect of TAM and DEBIO 1143, further studies should be designed to determine whether the effect obtained from the present study was due to necroptosis or to autophagy and which agent promotes which death type. This approach will elucidate the mechanisms of synergistic action of TAM and DEBIO 1143. Therefore, we assume that caspase-8, LC3-II, and RIP1 gene expression levels should be

determined in cell lines exposed to TAM and SMAC mimetics.

In conclusion, we determined that the administration of DEBIO 1143 in combination with TAM to ER+ breast cancer cell lines ended in a synergistic effect. Our results show that cell death due to the administration of the drug and a SMAC mimetic alone or in combination was not associated with apoptosis. It is recommended that the expression levels of key proteins associated with apoptosis, necroptosis, and autophagy should be assessed to determine the type of cell death which the effect was associated with. The results of this study, which was conducted on the TAM and DEBIO 1143 co-administered MCF-7 (Luminal A type) and BT-474 (Luminal B type) ER+ breast cancer cell lines, are expected to provide an insight for further pertinent studies.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Abotaleb M, Kubatka P, Caprnda M, et al. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: an update. *Biomed Pharmacother* 2018;101:458-477. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.108>
2. Chen B, Wang Y, Kane SE, Chen S. Improvement of sensitivity to tamoxifen in estrogen receptor-positive and herceptin-resistant breast cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2008;41:367-377. <https://doi.org/10.1677/JME-08-0026>
3. Sun H, Nikolovska-Coleska Z, Yang CY, et al. Design of small-molecule peptidic and nonpeptidic Smac mimetics. *Acc Chem Res* 2008;41:1264-1277. <https://doi.org/10.1021/ar8000553>
4. Brunckhorst MK, Lerner D, Wang S, Yu Q. AT-406, an orally active antagonist of multiple inhibitor of apoptosis proteins, inhibits progression of human ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2012;13:804-811. <https://doi.org/10.4161/cbt.20563>
5. Tuğrul B, İşseven M. SMAC mimitiği olarak AT-406'nın kanserdeki rolü. *Akd Med J* 2018;2:114-119. <https://doi.org/10.17954/amj.2018.132>
6. Subik K, Lee JF, Baxter L, et al. The expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)* 2010;4:35-41.
7. Lasfargues EY, Coutinho WG, Redfield ES. Isolation of two human tumor epithelial cell lines from solid breast carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1978;61:967-978.
8. Karami-Tehrani F, Salami S. Cell kinetic study of tamoxifen treated MCF-7 and MDA-MB 468 breast cancer cell lines *Iranian Biomedical Journal* 2003;7:51-56.
9. Wang C, Wu P, Shi JF, Jiang ZH, Wei XY. Synthesis and cancer cell growth inhibitory activity of icaritin derivatives. *Eur J Med Chem* 2015;100:139-150. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.006>
10. Barrett I, Meegan MJ, Hughes RB, et al. Synthesis, biological evaluation, structural-activity relationship and docking study for a series of benzoxepin-derived estrogen receptor modulators. *Bioorg Med Chem* 2008;16:9554-9573. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.09.035>
11. Yenigun VB, Ozpolat B, Kose GT. Response of CD44+/CD24-/low breast cancer stem/progenitor cells to tamoxifen and doxorubicin-induced autophagy. *Int J Mol Med* 2013;31:1477-1483. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1342>
12. Kharbanda A, Rajabi H, Jin C, Raina D, Kufe D. Oncogenic MUC1-C promotes tamoxifen resistance in human breast cancer. *Mol Cancer Res* 2013;11:714-723. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0668>
13. Fernandez-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, Olivier M. p53 status influences response to tamoxifen but not to fulvestrant in breast cancer cell lines. *Int J Cancer* 2011;128:1813-1821. <https://doi.org/10.1002/ijc.25512>
14. Chessari G, Buck IM, Day JE, et al. Fragment-based drug discovery targeting inhibitor of apoptosis proteins: discovery of a non-alanine lead series with dual activity against cIAP1 and XIAP. *J Med Chem* 2015;58:6574-6588. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00706>
15. Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. *Cancer Lett* 2006;244:164-171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.03.007>
16. Ma L, Huang Y, Song Z, et al. Livin promotes Smac/DIABLO degradation by ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Death Differ* 2006;13:2079-2788. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401959>
17. Fandy TE, Shankar S, Srivastava RK. Smac/DIABLO enhances the therapeutic potential of chemotherapeutic drugs and irradiation and sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells. *Mol Cancer* 2008;7:60. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-60>
18. Stanculescu A, Bembinster LA, Borgen K, Bergamaschi A, Wiley E, Frasor J. Estrogen promotes breast cancer cell survival in an inhibitor of apoptosis (IAP)-dependent manner. *Horm Cancer* 2010;1:27-35. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0018-6>
19. Cai Q, Sun H, Peng Y, et al. A potent and orally active antagonist (SM-406/AT-406) of multiple inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) in clinical development for cancer treatment. *J Med Chem* 2011;54:2714-2726. <https://doi.org/10.1021/jm101505d>

20. Fristedt Duvefelt C, Lub S, Agarwal P, et al. Increased resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma mediated by cIAP2-implications for a combinatorial treatment. *Oncotarget* 2015;6:20621-20635. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4139>
21. Matzinger O, Viertl D, Tsoutsou P, et al. The radiosensitizing activity of the SMAC-mimetic, Debio 1143, is TNF α -mediated in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2015;116:495-503. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.05.017>
22. Langdon CG, Wiedemann N, Held MA, et al. SMAC mimetic Debio 1143 synergizes with taxanes, topoisomerase inhibitors and bromodomain inhibitors to impede growth of lung adenocarcinoma cells. *Oncotarget* 2015;6:37410-37425. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6138>
23. Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, et al. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: The role of autophagy. *Carcinogenesis* 1996;17:1595-1607. <https://doi.org/10.1093/carcin/17.8.1595>
24. Paglin S, Hollister T, Delohery T, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer Res* 2001;61:439-444.
25. Zhang GJ, Kimijima I, Onda M, et al. Tamoxifen-induced apoptosis in breast cancer cells relates to down-regulation of bcl-2, but not bax and bcl-X(L), without alteration of p53 protein levels. *Clin Cancer Res* 1999;5:2971-2977.
26. Cho KS, Yoon YH, Choi JA, Lee SJ, Koh JY. Induction of autophagy and cell death by tamoxifen in cultured retinal pigment epithelial and photoreceptor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5344-5353. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9827>
27. Graham CD, Kaza N, Klocke BJ, et al. Tamoxifen induces cytotoxic autophagy in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:946-954. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw071>
28. Li C, Ip KW, Man WL, et al. Cytotoxic (salen) ruthenium (iii) anticancer complexes exhibit different modes of cell death directed by axial ligands. *Chem Sci* 2017;8:6865-6870. <https://doi.org/10.1039/c7sc02205k>
29. Hwang JJ, Kim HN, Kim J, et al. Zinc (II) ion mediates tamoxifen-induced autophagy and cell death in MCF-7 breast cancer cell line. *Biometals* 2010;23:997-1013. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9346-9>
30. Cekay MJ, Roesler S, Frank T, Knuth AK, Eckhardt I, Fulda S. Smac mimetics and type II interferon synergistically induce necroptosis in various cancer cell lines. *Cancer Lett* 2017;410:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.09.002>
31. Chen D, Yu J, Zhang L. Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016;1865:228-236. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.003>
32. Laukens B, Jennewein C, Schenk B, et al. Smac mimetic bypasses apoptosis resistance in FADD or caspase-8-deficient cells by priming for tumor necrosis factor α -induced necroptosis. *Neoplasia* 2011;13:971-979. <https://doi.org/10.1593/neo.11610>
33. Belz K, Schoeneberger H, Wehner S, et al. Smac mimetic and glucocorticoids synergize to induce apoptosis in childhood ALL by promoting ripoptosome assembly. *Blood* 2014;124:240-250. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-500918>
34. Rohde K, Kleinesudeik L, Roesler S, et al. A Bak-dependent mitochondrial amplification step contributes to Smac mimetic/glucocorticoid-induced necroptosis. *Cell Death Differ* 2017;24:83-97. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.102>
35. Hannes S, Abhari BA, Fulda S. Smac mimetic triggers necroptosis in pancreatic carcinoma cells when caspase activation is blocked. *Cancer Lett* 2016;380:31-38. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.05.036>
36. Bai L, Smith DC, Wang S. Small-molecule SMAC mimetics as new cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* 2014;144:82-95. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.05.007>
37. Jin G, Lan Y, Han F, et al. Smac mimetic-induced caspase-independent necroptosis requires RIP1 in breast cancer. *Mol Med Rep* 2016;13:359-366. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4542>

Acknowledgements

This research was financially supported by the Manisa Celal Bayar University Scientific Research Foundation, Project no: FBE 2016-133.

Compliance with ethics guidelines

This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

Short and midterm results of laparoscopic sleeve gastrectomy and its effects on hypertension and type 2 diabetes

Laparoskopik sleeve gastrektomi'nin kısa ve orta dönem sonuçları, tip 2 diyabet ve hipertansiyona etkileri

Seda Baştürk, Onur Birsen, Tuğberk Baştürk

Gönderilme tarihi:03.10.2019

Kabul tarihi:25.12.2019

Abstract

Purpose: Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has become a widely used primary bariatric surgical technique in recent years. We aimed to investigate the short and midterm effects of LSG on weight loss and its effects on comorbid hypertension (HT) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods: 82 patients who underwent LSG between January 2009 and December 2011 and whose postoperative 6-month, 1-year, and 3-year follow-up records were available were included in this retrospective study. Preoperative height/weight values, comorbidities, drug use for HT and/or T2DM, and changes in postoperative 6-month, 1-year, 3-year, and 5-year data were collected.

Results: Comparing to the preoperative data, decrease in body mass index (BMI) at the postoperative 6-month, 1-year, and 3-year follow-ups was statistically significant ($p=0.0001$, for each). A higher increase in BMI was observed at the 3-year follow-up than at the 1-year follow-up ($p=0.0001$). A decrease in the requirement of oral antidiabetics (OAD) and antihypertensives was observed at the postoperative 3-year compared to the preoperative data ($p=0.0001$, for each).

Conclusion: LSG, which can be applied as a primary treatment in the surgical treatment of morbid obesity, is a very effective and reliable method with low mortality and morbidity rates. In addition, it facilitates significant regression in comorbidities such as HT and T2DM. Although there is some weight gain in the midterm; short and midterm results of LSG indicates that it is an effective surgical technique.

Key words: Sleeve gastrectomy, comorbidity, bariatric surgery, short and midterm results.

Baştürk S, Birsen O, Baştürk T. Short and midterm results of laparoscopic sleeve gastrectomy and its effects on hypertension and type 2 diabetes. Pam Med J 2020;13:19-26.

Özet

Amaç: Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) son yıllarda yaygın olarak kullanılan primer bariatrik cerrahi teknik haline gelmiştir. Bu çalışmada, LSG'nin kilo kaybındaki kısa ve orta dönem etkinliğini, eşlik eden tip 2 diyabet ve hipertansiyona (HT) olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2009-Aralık 2011 arasında LSG uygulanan ve postoperatif 6. ay, 1. yıl ve 3. yıl takip kayıtlarına ulaşılabilen seksen iki hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi boy/kilo değerleri, komorbiditeler, HT ve/veya tip 2 diyabet için ilaç kullanımı ve postoperatif 6. ay, 1. yıl, 3. yıllık ve 5. yıl verilerindeki değişiklikler kaydedildi.

Bulgular: Ameliyat öncesi verilerle karşılaştırıldığında, postoperatif 6. ay, 1. yıl ve 3. yıl takiplerinde vücut kitle indeksindeki (VKİ) azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$, her biri için). Üçüncü yılda 1. yıla göre VKİ artışı ($p=0,0001$), operasyon öncesine göre 3. yılda diyabet ilacı ve antihipertansif ilaç kullanım sıklığında azalma izlendi ($p=0,0001$, herbiri için).

Sonuç: Morbid obezitenin cerrahi tedavisinde primer tedavi olarak uygulanabilen LSG, düşük mortalite ve morbidite oranları ile çok etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Ek olarak, tip 2 diyabet ve HT gibi komorbiditelerde önemli iyileşme sağlar. Orta dönemde biraz kilo alımı olsa da, LSG'nin kısa ve orta dönem sonuçları etkili bir cerrahi teknik olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Sleeve gastrektomi, komorbidite, bariatrik cerrahi, orta ve uzun dönem sonuçlar.

Baştürk S, Birsen O, Baştürk T. Laparoskopik sleeve gastrektomi'nin kısa ve orta dönem sonuçları, tip 2 diyabet ve hipertansiyona etkileri. Pam Tıp Derg 2020;13:19-26.

Seda Baştürk, MD. Department of Surgery, Sandıklı State Hospital, AFYONKARAHİSAR, e-mail: sedabasturk84@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0945-010X) (Responsible Author)

Onur Birsen, Assoc. Prof. Department of Surgery, University of Pamukkale, DENİZLİ, e-mail: birsenonur@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6064-5693)

Tuğberk Baştürk, MD. Department of Radiology, Sandıklı State Hospital, AFYONKARAHİSAR, email: tbasturk0320@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6844-1916)

Introduction

Obesity is an important public health problem; posing a serious burden on the world economy, and its prevalence is steadily increasing in both developing and developed countries [1]. Being overweight is the sixth most important risk factor contributing to the overall disease burden worldwide. Obesity is a risk factor for several comorbidities such as; cardiovascular diseases, HT, T2DM and dyslipidemia [2].

Failure to achieve adequate weight loss with diet, exercise, and pharmacological treatment has urged researchers to pursue different approaches and have caused current research to focus on hormones and mediators, which are considered a source of obesity, as well as surgical interventions. Although the advantages and disadvantages of many techniques in bariatric surgery have been investigated for many years, a gold standard treatment option has not been determined yet [3]. In the recent years, LSG, which had previously been used as the first stage of biliopancreatic diversion, has become the sole bariatric surgery technique and facilitates distinct regression in obesity-associated comorbidities such as HT, T2DM, hyperlipidemia, asthma, and obstructive sleep apnea [4-9].

In this study, we aimed to investigate the short and midterm effects of LSG, which is performed as the primary bariatric surgery method in our clinic, on weight loss, and its effects on comorbid diseases; HT and T2DM.

Materials and methods

Patient selection

This study was conducted in Pamukkale University Faculty of Medicine (PAUTF) Department of General Surgery with the approval of PAUTF Ethics Committee (by decision no. 2014/15 dated 11/25/2014). Patients who underwent LSG between January 2009 and December 2011 were retrospectively analysed through the hospital information system and patient files. In this period, LSG was performed on 286 patients. 204 patients whose records were missing were excluded from the study.

All the patients were asked to seek professional help for at least 6 months before the surgery in order to lose weight with

pharmacological treatment, diet, exercise, and lifestyle changes. Those who failed to lose weight with these methods were recommended LSG according to the indications determined by the National Institutes of Health (NIH) after explaining all of the related risks and complications.

Preoperative Evaluation

Before the surgery, all the patients were evaluated by a team of a bariatric surgeon, an anaesthesiologist, a cardiologist, a gastroenterologist, a psychiatrist, an endocrinologist, a pulmonologist, and a dietitian.

Surgical Technique

All LSG operations were performed by the same surgical team. The stomach was separated from the omentum in the direction of the greater curvature beginning from the pylorus 2-3 cm proximal to the cardiac notch, a 32 Fr orogastric tube placed by the anaesthesiologist; the stomach was vertically transected from the antrum to the cardiac notch. In all ignited cartridges, peristrips were used to reinforce the stapler line. Hemoclip was applied to the bleeding points on the stapler line. Leakage test was performed using methylene blue and pneumatic compression device during and after the surgery, up until discharge.

Postoperative follow-up and evaluation

Patients were mobilized at postoperative 6-8 hours. Esophagogastrography was performed on the first day to evaluate for anastomotic leakage and stenosis. Proton pump inhibitor was administered during hospitalisation and continued for postoperative 6 weeks. 0.4 or 0.6 IU enoxaparin was administered at 00:00 preoperatively and repeated at the same dose at 12-hour intervals postoperatively until discharge. Following discharge, enoxaparin was continued for 7 days.

The patients were advised to consume clear liquids in the postoperative first week, full liquids in the second week, puree in the third week, and solid food in the fourth week.

Statistical analysis

Continuous variables were represented as mean±standard deviation, range (minimum-maximum); and categorical variables were

represented as numbers and percentages. A significance test of the difference between two means was used to compare independent group differences. Independent group comparisons, variant analysis on repeated measures, and McNemar's test were used. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analyzed using SPSS Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.

Results

Out of the 82 patients in our study (mean age: 36.33 ± 8.50 years, range: 20-60 years), 65 (79.3%) were female (mean age: 36.80 ± 8.38 years, range: 20-60 years) and 17 (20.7%) were male (mean age: 34.53 ± 8.98 years, range: 21-52 years). Male patients had a BMI of $37.0-58.80$ kg/m² (mean: 47.26 ± 5.48 kg/m²), female patients had a BMI of $36.0-68.10$ kg/m² (mean: 47.71 ± 6.35 kg/m²), and all patients had an overall BMI of $36.0-68.10$ kg/m² (mean: 47.61 ± 6.15 kg/m²). There was no significant difference between male and female patients in terms of age and BMI ($p = 0.330$ and 0.794 , respectively).

Operation time ranged from 115 to 220 minutes (mean: 160.73 ± 33.65 min) and length of hospital stay ranged from 4 to 8 days (mean: 5.34 ± 0.89 days). The mean follow-up period was 49.90 ± 10.27 months (range, 36-68 months).

18 patients (22.0%) had T2DM and 21 (25.6%) had HT. 9 (50%) of the patients with T2DM were receiving OAD and 9 (50%) were

using insulin. 4 (19%) of the patients with HT were receiving multidrug antihypertensive treatment and 17 (81%) were receiving a single-drug antihypertensive treatment. 10 of these patients had both HT and T2DM; of these, 3 were receiving insulin+multidrug antihypertensive treatment, 4 were receiving insulin+single antihypertensive and 3 were receiving OAD+single antihypertensive treatment. Demographic characteristics, duration of surgery, length of hospital stay and the number of patients with HT and/or T2DM of the patients are summarized in Table 1.

The surgery was performed laparoscopically in all patients and no complications requiring laparotomy have occurred.

Postoperatively, the BMI of all patients were $23.41-51.38$ kg/m² (mean: 34.67 ± 5.43 kg/m²) at the postoperative 6-month follow-up, $19.49-43.94$ kg/m² (mean: 28.82 ± 5.37 kg/m²) at the 1-year follow-up, and $19.38-46.07$ kg/m² (mean: 30.45 ± 5.79 kg/m²) at the 3-year follow-up. Comparing to the preoperative data, the decrease in BMI at the postoperative 6-month, 1-year, and 3-year follow-ups was statistically significant ($p = 0.0001$). In paired comparisons, BMI at the postoperative 1-year follow-up was less than that at the 6-month follow-up ($p = 0.0001$). An increase in BMI was observed at the postoperative 3-year follow-up compared to the 1-year follow-up ($p = 0.001$). However, the BMI at the postoperative 3-year follow-up was less than the one observed preoperatively and

Table 1. Demographic characteristics, duration of surgery, length of hospital stay, and number of patients with type 2 diabetes and/or HT in the study group.

	Study group (n = 82)
Mean age of patients (years)±SD, (range)	36.33±8.50 (20–60)
Male/Female ratio	17/65
The mean BMI (kg/m ²)±SD of patients, (range)	47.61±6.15 (36.00–68.10)
Duration of surgery (min)±SD, (range)	110.55±19.85 (80–160)
Length of hospital stay (days)±SD, (range)	3.33±0.63 (3–5)
Type 2 diabetes n (%)	18 (22.0%)
HT n (%)	21 (25.6%)
Type 2 diabetes+HT n (%)	10 (12.2%)

BMI; body mass index; **HT**; hypertension.

at the 6-month follow-up ($p=0.0001$ for both). BMI values that were calculated preoperatively and during the follow-ups are shown in Table 2.

The changes in the BMI of patients on the postoperative follow-ups are shown in Figure 1.

27 patients in the study group had 5-year records. Preoperative and postoperative 6-month, 1-year, 3-year, and 5-year BMI of these patients were 36.0-62.2 kg/m² (mean: 49.52±5.56 kg/m²), 23.4-46.9 kg/m² (mean: 35.14±5.90 kg/m²), 19.5-40.3 kg/m² (mean: 30.03±6.57 kg/m²), 19.4-46.1 kg/m² (mean: 32.43±7.82 kg/m²), and 20.4-49.0 kg/m² (mean: 33.82±7.82 kg/m²), respectively. A statistically

significant difference was observed between the preoperative and postoperative 6-month, 1-year, 3-year, and 5-year BMI of 27 patients ($p=0.0001$). In paired comparisons, weight loss on the postoperative 1-year follow-up was significant compared to the 6-month follow-up ($p=0.0001$). However, the increase in the BMI on the postoperative 3-year follow-up was not significant compared to that at the 1-year follow-up ($p=0.1$). Furthermore, the increase in the BMI at the postoperative 5-year follow-up was significant compared to that at the 1-year follow-up ($p=0.019$). Changes in the BMI of 27 patients preoperatively and during postoperative follow-ups are shown in Figure 2.

Table 2. BMIs of the study patients before the surgery and at the 6th month, 1st year, and 3rd year after the surgery.

	BMI (kg/m ²)±SD, (range)	p-value
Before surgery	47.61±6.15 (36.00–68.10)	-
Postoperative 6 th month	34.67±5.43 (23.41–51.38)	0.0001*
Postoperative 1 st year	28.82±5.37 (19.49–43.94)	0.0001*
Postoperative 3 rd year	30.45±5.79 (19.38–46.07)	0.0001*

BMI; Body mass index, *;Compared with the preoperative data.

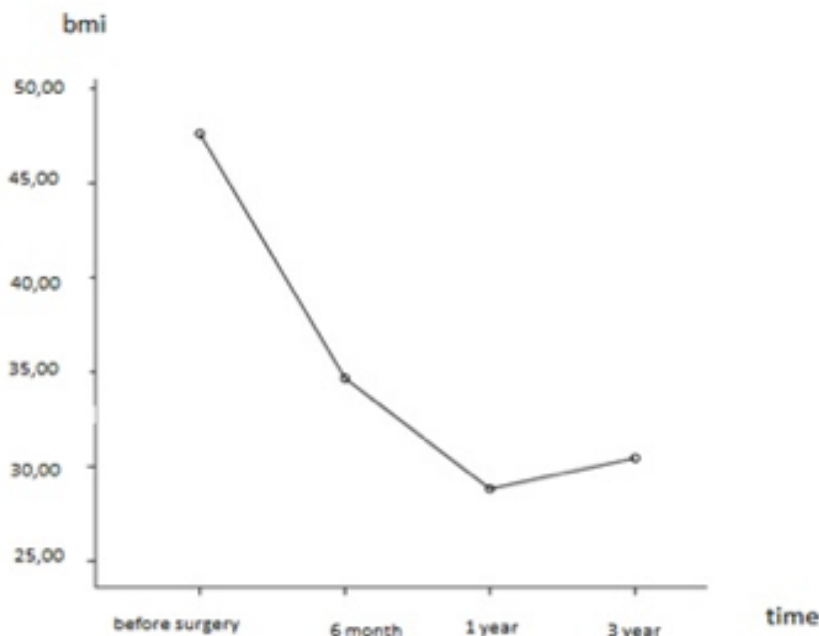


Figure 1. Changes in BMI of 82 patients at the postoperative 6th month, 1st year, and 3rd year follow-ups compared with the preoperative results.

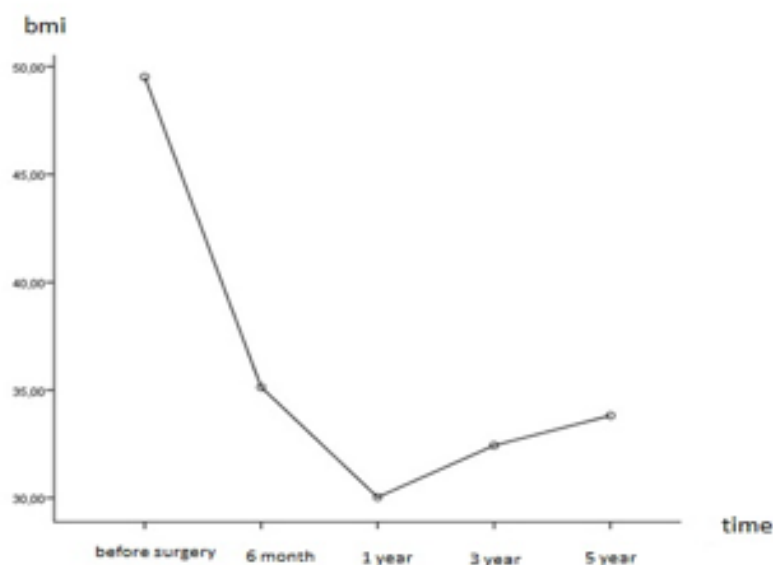


Figure 2. Changes in BMI of 27 patients preoperatively and at postoperative 6th month, 1st year, 3rd year and 5th year

At the postoperative 3-year follow-up, 7 (77.8%) out of 9 patients who used OAD before the surgery was able to discontinue OAD and 8 (88.9%) of 9 patients who used insulin were able to discontinue it. 1 patient who used insulin switched to OAD treatment. 2 patients who received OAD and 1 who used insulin before the surgery continued to receive the same treatment. There were no patients who had to start using OAD in the postoperative 3 years, however, it must be taken into account that they did not use OAD preoperatively. The decrease in the frequency of OAD use at the postoperative 3-year follow-up (23.2% and 4.9%, respectively) was statistically significant ($p=0.0001$).

At the postoperative 3-year follow-up, 15 (71.4%) of 21 patients who used antihypertensive drugs preoperatively were able to discontinue the medication. 3 (75%) of 4 patients who received multidrug antihypertensive treatment prior to LSG started receiving single-drug treatment, and 1 (25%) patient continued using multidrug antihypertensive treatment. 2 (11.8%) of 17 patients who received antihypertensive medication treatment preoperatively continued the same medication. Notably, there were no patients who started using antihypertensive drugs until the postoperative 3-year follow-up, and it must also be taken into consideration that they did not use antihypertensive drugs preoperatively. The decrease in the frequency of antihypertensive drug use at the postoperative

3-year follow-up (25.6% and 7.3%, respectively) was statistically significant ($p=0.0001$).

None of the patients in the study group had any major complications or mortality at the follow-up.

Discussion

Recent studies have suggested that bariatric surgery methods are much more effective than non-surgical techniques in terms of weight loss and the sustainability of weight loss [10]. Adequate weight loss has been achieved in the short term after LSG, which was initially performed to reduce high mortality and morbidity rates in morbidly obese patients as the first step of complicated operations such as biliopancreatic diversion, duodenal switch, and gastric bypass, has led to the idea that the technique can be performed solely in bariatric surgery [4, 11]. Generally, a weight loss of >50% of excess weight is considered successful, whereas that of <25% is considered a failure [12].

In our study, there was a decrease in BMI at the postoperative 6-month, 1-year, and 3-year follow-ups; whereas there was an increase in BMI at the additional postoperative 3-year follow-up. However, the increase in BMI at the end of the 3-year follow-up was significant than the one at the end of 1-year.

In a study by Alvarenga et al., the rate of excess weight loss (EWL%) after LSG was $86\% \pm 22.3$ at the end of 1-year, $63\% \pm 19$ at the end of 3-years, $61\% \pm 11$ at the end of 5-years, and $52\% \pm 9.2$ at the end of 8-years [13]. In a study about long-term results of LSG, the rate of EWL was 76.8% at the end of 5-years. Reportedly, this rate was >50% in 70.7% of patients who were followed up for 8-years. In addition, it was pointed out that 12 patients underwent LSG, 6 underwent gastric bypass, and 5 underwent duodenal switch operation during their follow-up and that LSG is a very effective bariatric surgical technique, particularly for non-super-obese patients [14].

In a study by Dudric et al., the rate of EWL after LSG was 52.61% at the end of 6 months, 71.47% at the end of 1-year, and 69.94% at the end of 2-years [15]. In our study, concurrent with the literature, the maximal decrease in BMI was achieved at the end of postoperative 1-year and there was some weight gain in the patients during the long-term follow-up. Therefore, it can be concluded that the maximum EWL that can be achieved by surgery is obtained with LSG at postoperative 1-year and in cases in which sufficient weight loss is not achieved during follow-ups or weight gain recurs, revision surgeries such as duodenal switch and gastric bypass could be performed.

Comparing to the individuals with normal BMI, mortality rate for all causes among obese individuals was 2-times higher and coronary heart disease-associated deaths were 3.3-times higher [16, 17]. In the Trials of Hypertension Prevention 2 study, the effect of salt restriction and weight loss combination on reducing blood pressure (BP) in overweight patients with high-normal BP was found to be very significant in the initial 6-months; however, the attempts to lower BP in long-term follow-ups have failed because the patients could not maintain salt restriction regimen and weight loss [18]. In a review analyzing the efficacy of LSG on HT, complete recovery was achieved in 58% at the end of 1-year. The percentage of patients who had full recovery or with reduced antihypertensive drug use in number and dose was 75% [19]. The decrease in the use of antihypertensive drugs after LSG was shown in other studies [20, 21].

Studies have reported a dramatic decrease in OAD use 1-month after LSG in obese patients

with T2DM; and that this improvement could be sustained and the decrease in drug use was maintained [20-24].

In a study conducted with patients with a mean BMI of 49.61 kg/m^2 , 87 (52%) patients had T2DM before bariatric surgery and 78% of patients who used medication due to T2DM discontinued drug use and 7% reduced the drug dosage at the end of 1 year [25]. In a review in which the normalisation of fasting glucose and HbA1c levels leading to the presentation of diabetic clinical symptoms is considered full recovery, 673 patients from 27 studies were analyzed, and 66.2% of T2DM patients who underwent LSG had full recovery [26]. In a study investigating the effects of LSG and gastric bypass on medical therapy; there was a significant reduction in OAD use after the surgery and only 8% of the patients who previously used insulin postoperatively required insulin [22]. In another study, there were no significant differences in terms of fasting glucose and insulin levels between patients who underwent LSG and those who underwent duodenal switch or gastric bypass [27]. In a retrospective study, 2713 patients were screened and 77.8% of obese patients with T2DM demonstrated improvement as they discontinued the medication or reduced drug dosage after bariatric surgery [28]. In a retrospective study involving over 2000 bariatric surgical operations, 85% of patients who used OAD preoperatively discontinued medication at the end of postoperative 2 years [29].

In our study, at the postoperative 3-year follow-up, 7 (77.8%) of 9 patients who used OAD preoperatively and 8 (88.9%) of 9 patients who used insulin were able to discontinue the therapy. 1 patient who used insulin was able to switch to OAD treatment. Prevalence of OAD usage was statistically significant ($p=0.0001$) at the postoperative 3-year follow-up, relative to the preoperative use (23.2% and 4.9%, respectively).

There were certain limitations to this study. In this retrospective study, blood glucose and systolic/diastolic BP values with HT and/or T2DM were not provided and the number of patients with HT and/or T2DM was low.

In conclusion, LSG is a very effective and reliable method with low mortality and morbidity rates. Revision surgeries could be performed

in patients who have not achieved adequate weight loss or have had weight gain during midterm follow-ups after LSG. We believe that patients who will require revision surgery could be predicted in the first postoperative year which is when the maximal weight loss usually occurs. LSG provides significant improvement in HT and T2DM which are obesity-associated comorbidities.

Conflict of interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Antipatis VJ, Gill TP. Obesity as a global problem. In: Björntorp P, ed. *International textbook of obesity*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2001;3-21.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
3. Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg* 2004;14:1157-1164. <https://doi.org/10.1381/0960892042387057>
4. Atila K. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Archives of clinical toxicology*. 2014;1:23-27. Turkey.
5. Sanchez SR, Masdevall C, Baltasar A, et al. Short and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: The experience of the Spanish national registry. *Obes Surg* 2009;19:1203-1210. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9892-9>
6. Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic sleeve gastrectomy performed with intent to treat morbid obesity: A prospective single-center study of 261 patients with a median follow-up of 1 year. *Obes Surg* 2010;20:276-282. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9918-3>
7. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg* 2004;14:492-497. <https://doi.org/10.1381/096089204323013479>
8. Noah J, Smith A, Birch D, Karmali S. The metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy: A review. *J Minim Invasive Surg Sci* 2013;2:3-7.
9. Nocca D, Guillaume F, Noel P, et al. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on HbA1c blood level and pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in severe or morbidly obese patients. Results of a multicenter prospective study at 1 year. *Obes Surg* 2011;21:738-743. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0385-2>
10. Zhou D, Jiang X, Ding W, et al. Impact of bariatric surgery on ghrelin and obestatin levels in obesity or type 2 diabetes mellitus rat model. *J Diabetes Res* 2014;2014:569435. <https://doi.org/10.1155/2014/569435>
11. Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Indications for sleeve gastrectomy as a primary procedure for weight loss in the morbidly obese. *J Gastrointest Surg* 2008;12:662-667. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0480-4>
12. Park JY, Song D, Kim YJ. Clinical experience of weight loss surgery in morbidly obese Korean adolescents. *Yonsei Med J* 2014;55:1366-1372. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.5.1366>
13. Alvarenga ES, Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Safety and efficacy of 1020 consecutive laparoscopic sleeve gasterctomies performed as a primary treatment modality for morbid obesity. A single-center experience from the metabolic and bariatric surgical accreditation quality and improvement program. *Surg Endosc* 2016;30:2673-2678. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4548-4>
14. Noel P, Nedelcu M, Eddbali I, Manos T, Gagner M. What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:1110-1115. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.007>
15. Dudric V, Constantea N, Crisan D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Short and mid-term outcome. *HVM Bioflux* 2016;8:171-175.
16. Greenspan SF, Gardner DG. *Basic and clinical endocrinology*. 7th ed. NewYork: McGraw-Hill, 2004.
17. Dunitz M, Kopelman PG. *The management of obesity and related disorders*. 1st ed. London, 2001.
18. The trials of hypertension prevention collaborative research group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of hypertension prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657-667.
19. Sarkhosh K, Birch DW, Shi X, Gill RS, Karmali S. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: A systematic review. *Obes Surg* 2012;22:832-837. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0615-2>
20. Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: A prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Arch Surg* 2012;147:694-700. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.222>
21. Slater BJ, Bellatorre N, Eisenberg D. Early postoperative outcomes and medication cost savings after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *J Obes* 2011;2011:350523. <https://doi.org/10.1155/2011/350523>

22. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;26;366:1567-1576. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200225>
23. Shah PS, Todkar JS, Shah SS. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy on glycemic control in obese Indians with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:138-141. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.06.007>
24. Casella G, Abbatini F, Cali B, Capoccia D, Leonetti F, Basso N. Ten-year duration of type 2 diabetes as prognostic factor for remission after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:697-702. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.08.014>
25. Hoogerboord M, Wiebe S, Klassen D, Ransom T, Lawlor D, Ellsmere J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Perioperative outcomes, weight loss and impact on type 2 diabetes mellitus over 2 years. *Can J Surg* 2014;57:101-105. <https://doi.org/10.1503/cjs.024212>
26. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:707-713. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.07.011>
27. Roslin MS, Dudiy Y, Weiskopf J, Damani T, Shah P. Comparison between RYGB, DS, and VSG effect on glucose homeostasis. *Obes Surg* 2012;22:1281-1286. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0686-0>
28. Juodeikis Ž, Brimas G. Long-term results after sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:693-699. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.10.006>
29. Makary MA, Clark JM, Shore AD, et al. Medication utilization and annual health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2010;145:726-731. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.150>

Ethics committee approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of the Pamukkale University, School of Medicine in Denizli, Turkey (by decision no. 2014/15 dated 11/25/2014).

Miksopapiller endimomda cerrahi sonuçlar: kapsül bütünlüğünün önemi

Surgical results in the myxopapillary ependymoma: the importance of capsule integrity

İsmail İştemen, Ali Arslan, Semih Kıvanç Olguner, Yurdal Gezercan, Ali İhsan Ökten, Kemal Alper Afşer, Emre Bilgin

Gönderilme tarihi:20.04.2019

Kabul tarihi:02.10.2019

Özet

Giriş: Primer intramedüller tümörler nadir görülen, yetişkinlerde ağırlıklı olarak astrositomlar ve endimomlardan oluşan tümörlerdir. Endimomlar servikal ve servikotorasik bölgede sık görülürken, miksopapiller endimomlar hemen her zaman konus medullaris, kauda ekuina ve filum terminale düzeyinde ortaya çıkarlar. Miksopapiller endimomlar mitotik aktivitesi düşük olan düşük evreli (evre 1) tümörlerdir ancak rekürrens sık bildirilmiştir. Tedavisi total cerrahi rezeksiyondur ve bu tekrarlama ihtimalini düşürür. Fakat, kapsülü ince ve zayıf olan vakalarda total rezeksiyon mümkün değildir, bu nedenle rekürrens, seeding metastaz ve uzak metastaz riski artmaktadır. Total çıkarılmayan olgularda radyoterapi eklenmesi önerilir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde miksopapiller endimomlar nedeni ile opere edilen hastaların sonuçlarını araştırmak ve klinik tecrübelerimizi paylaşmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, 2014-2016 yılları arasında, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahi Bölümünde bütün olarak çıkartılan ve miksopapiller endimom tanısı alan 9 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar, operasyon öncesi ve sonrası klinik ve radyolojik bulguları ile değerlendirilmiştir. Hastalar total laminektomi ile total kitle çıkarılarak tedavi edilmişlerdir.

Bulgular: 7 kadın 2 erkek hasta rutin takibe alınmıştır. Yaş aralığı 9-57 olup ortalama yaş 33'tü. 3 hastada kitle L2 seviyesinde, 2 hastada L3 seviyesinde, 1 hastada L4 seviyesinde ve 3 hastada L4-L5 vertebralar boyunca yerleşmekteydi. Tüm hastaların bel ağrısı şikayeti vardı, ek olarak 4 hastada paraparezi ve bir hastada da gaita idrar inkontinansı mevcuttu. Operasyon sonrasında ağrı şikayeti tüm hastalarda geçti. 3 hastada operasyon sonrası erken dönemde kas gücünde belirgin düzelme saptandı. 1 hastada ise operasyondan 2 ay sonra nörolojik iyileşme olduğu görüldü. İnkontinans gelişmiş hastada ise düzelme olmadı. Hastanede kalış süresi ortalama 5,1 gündü. Hastaların radyolojik takiplerinde operasyon sonrası 2 yıl içinde nüks saptanmadı.

Sonuç: Kapsül bütünlüğü bozulmaksızın total olarak kitle çıkarılması rekürrensi ve seeding metastazları önlemede önemlidir. Bu hastalar radyoterapi verilmeksizin takip edilebilirler. Ancak uzun dönem takipler ve daha fazla sayıda hastanın olduğu gruplarla yapılan çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: İntramedüller tümör, miksopapiller endimom, total cerrahi çıkartım.

İştemen İ, Arslan A, Kıvanç Olguner S, Gezercan Y, Ökten Aİ, Afşer KA, Bilgin E. Miksopapiller endimomda cerrahi sonuçlar: kapsül bütünlüğünün önemi. Pam Tıp Derg 2020;13:27-31.

Abstract

Purpose: Primary intramedullary tumors are rare tumors and mainly astrocytomas and ependymomas in adults. While ependymomas are common in the cervical and cervicothoracic region, myxopapillary ependymomas often occur at the level of conus medullaris, cauda ekuina and filum terminale. Myxopapillary ependymomas are low grade (grade 1) tumors with low mitotic activity but recurrence has been reported frequently. The treatment is total surgical resection and this reduces the recurrence. But in cases with thin and weak capsule, total resection is not possible, therefore the risk of recurrence, seeding metastasis and distant metastasis increase. It is recommended to add radiotherapy for cases which cannot be totally removed. The aim of this study is to assess the clinical outcomes of the patients who underwent surgery with myxopapillary ependymoma and to share our clinical experience.

İsmail İştemen, Uzm. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: drismailistemen@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2341-4818) (Sorumlu yazar)

Ali Arslan, Uzm. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: aliarslan26062006@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-7457-5283)

Semih Kıvanç Olguner, Uzm. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: kivanc3olguner@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5314-4636)

Yurdal Gezercan, Uzm. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: gezercan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4124-2036)

Ali İhsan Ökten, Doç. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: aihsano1@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0292-201X)

Kemal Alper Afşer, Asst. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: kemalalperafser@gmail.com (orcid.org/0000-0002-4724-0840)

Emre Bilgin, Uzm. Dr. Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, ADANA, e-posta: dremreblgn@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2394-1503)

Material and methods: In the present study, 9 cases with the diagnosis of myxopapillary ependymoma, underwent total excision between 2014-2016 in Adana City Treaning and Research Hospital, Department of Neurosurgery were evaluated retrospectively. The patients were evaluated with radiological images and clinical parameters preoperatively and postoperatively. Patients were treated with total laminectomy and total tumour excision.

Results: 7 male and 2 female patients were taken to routine follow-up. The age range is 9-57 and the average age is 33. The mass was located at L2 level in 3 patients, at L3 in 2 patients, at L4 in 1 pateient and along the L4 and L5 vertebrae in 3 patients. All patients had back pain, additionally 4 had paraparesia and 1 had urine-anal incontinence. Following surgery all patiens recovered from back pain. Significant improvement in muscle strength was detected in 3 patients at the early postoperative period. In 1 patient, neurological healing was observed in the 2 months after operation. No improvement was observed in sphincter function. The mean length of stay in hospital was 5.1 days. No recurrence was detected in the postoperative 2 years radiologically.

Conclusion: Total removal of mass without deterioration of capsule integrity is imperative in preventing recurrence and seeding metastases. These patients can be followed without radiotherapy. However, long-term follow-up and studies with more patient groups are required.

Key words: Intramedullary tumor, myxopapillary ependymoma, total surgical removal.

İştemen İ, Arslan A, Kıvanç Olguner S, Gezercan Y, Ökten Aİ, Afşer KA, Bilgin E. Surgical results of myxopapillary ependymoma: the importance of capsule integrity. Pam Med J 2020;13:27-31.

Giriş

Primer intramedüller tümörler nadir görülen tümörlerdir. Görülme sıklığı 100,000 de 0,3-0,5 arasındadır [1]. İntramedüller tümörler yetişkinlerde ağırlıklı olarak astrositomlar ve ependimomlardan oluşur. Büyük çoğunluğu da ependimomdur [2-4]. Ependimomların alt tipi olan miksopapiller ependimom tüm spinal ependimomların %27-30'unu oluşturur [5-7]. Ependimomlarservikal ve servikotorasik bölgede sık görülürken miksopapiller ependimomlar hemen her zaman konus medullaris, kauda ekuina ve filum terminale düzeyinde ortaya çıkarlar [3, 8-13]. Miksopapiller ependimomların insidansı yıllık 100,000 de 0,05-0,08 oranındadır [14]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre miksopapiller ependimomlar evre 1 olarak sınıflandırılırlar ve yavaş büyüyen mitotik aktivitesi düşük olan tümörlerdir. Buna karşılık hastaların yaklaşık yarısında (%48) rekürrens gözlenmektedir [15]. Mikroskobik olarak papiller düzende müsinoz salgı salgılayan küboidal hücrelerle karakterizedir. Spinal miksopapiller ependimomlar ortalama 35 yaş erkek hastalarda siktir [3]. Genellikle yavaş büyüme eğilimindedir ve nörolojik defisit gelişmez, bu sebeple geç tanı alırlar. Hastalar tanı aldığı anda en sık şikayet (%67) ağrıdır. Daha nadir olarak (%52) duyu defisiti ve (%46) motor defisitler olabilir [3, 10, 16]. Gecikmiş tanı, tedavi sonuçlarını da olumsuz etkilemektedir. Tedavisi total cerrahi rezeksiyondur. Olguların yaklaşık %90'ında total rezeksiyon yapılabilir, total çıkarılan tümörlerde tekrarlama ihtimali (%15) oldukça düşüktür [7, 17]. Tekrarlama riski doğrudan tümörün

çıkarılan miktarı ile alakalıdır. Kapsülasyonu zayıf olan vakalarda total rezeksiyon mümkün olamamakla beraber seeding metastaz ve uzak metastaz riski de artmaktadır [7]. Total çıkarılmayan olgularda radyoterapi (RT) eklenmesi önerilir [18, 19].

Bu çalışmada kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında opere edilen ve patoloji sonucu miksopapiller ependimom olarak gelen 9 olgu retrospektif olarak incelenerek klinik sonuçları literatür verileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

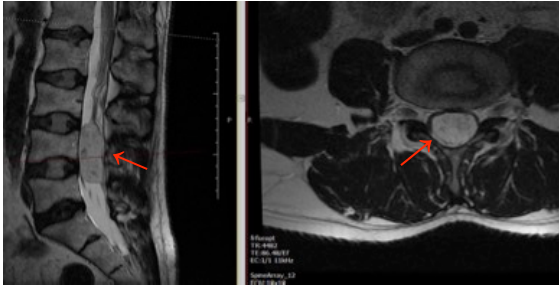
Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 2014-2016 yılları arasında spinal kitle nedeni ile opere edilen ve patoloji sonucu miksopapiller ependimom olarak bildirilen olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Takipleri yapılabilmiş 9 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların operasyon sonrası en kısa altı ay en uzun iki yıllık takibi yapılmıştır. Hastalar, operasyon öncesi ve sonrası klinik ve radyolojik bulguları ile şikayet başlangıç süreleri, hastanede yatış süreleri ile irdelenmiştir. Radyolojik tanı yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmıştır. Cerrahi yöntem olarak lezyon seviyesinde total laminektomi, total kitle eksizyonu ve duraplasti uygulanmıştır. Hastaların tamamında kitle lezyonu total olarak çıkarıldığı için ek RT ve kemoterapi (KT) uygulanmamıştır. Nörodefisiti olan hastalara fizyoterapi erken dönemde başlatılmıştır. Hastaların operasyon sonrası ikinci, altıncı aylarda ve birinci yıl sonrasında rutin kontrolleri yapılmıştır. Kontrollerinde muayene

bulguları operasyon öncesi ile karşılaştırılmıştır. Radyolojik olarak MRG ile nüks ve rezidü kitle olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular

Kliniğimizde opere edilen ve sonrasında takibi yapılabilen 9 miksopapiller ependimom olgusu incelenmiştir. 7 kadın 2 erkek hasta takibe alınmıştır. Yaş aralığı 9-57 olup ortalama yaş 33'tü. 3 hastada kitle 2. Lomber vertebra (L2) seviyesinde, 2 hastada L3 seviyesinde, 1 hastada L4 seviyesinde ve 3 hastada L4-L5 vertebralar boyunca yerleşmekteydi. Literatürde de belirtildiği gibi MRG bulgularında kitle konus ve filum düzeyinde yerleşmekteydi (Resim 1).

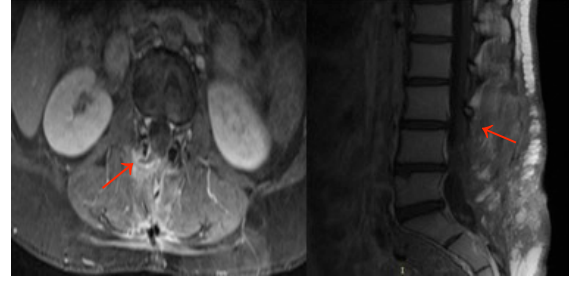


Resim 1. MRG T2 W Sagittal ve aksiyel kesitler.

Tüm hastaların ortak şikayeti bel ağrısı olup; dört hastada paraparezi ve bir hastada da gaita idrar inkontinansı ilave şikayetlerdendi. Şikayetlerin ve semptomların süresi minimum 1 gün maksimum 3 ay olarak saptandı (Tablo 1).

Operasyon sonrasında ağrı şikayeti tüm hastalarda geçti. Paraparezisi olan 4 hastadan 3'ünde erken dönemde önemli oranda düzelme saptandı. 1 hastada ise 2. ay kontrolünde düzelme olduğu görüldü. İnkontinans gelişmiş hastada ise düzelme olmadı. Hastanede yatış süreleri 1 hastada 7 gün, 1 hastada 6 gün, 5 hastada 5 gün, 2 hastada 4 gündü. Nörodefisit olmayan bir hastanın operasyonunda nöromonitörizasyon kullanıldı. Bu hastada operasyon sonrasında nörodefisit olmadı. Tüm hastaların operasyonunda duraplasti sonrası doku yapıştırıcı kullanıldı. Operasyon sonrası dönemde 1 hasta hariç diğer hastalarımızın operasyon lojundan beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçacağı olmadı. BOS kaçacağı olan hastada tekrar operasyona gerek kalmadan spontan iyileşme oldu. Servis yatış süresi 7 günle en uzun süren hastamız BOS kaçacağı olan bu hastamız oldu. Hiçbir hastada posterior enstrümantasyona ihtiyaç duyulmadı ve kullanılmadı. Hastalara

ek RT ve KT verilmedi. Hastaların radyolojik takiplerinde hiçbir hastada nüks saptanmadı (Resim 2).



Resim 2. Kontrol kontrastlı aksiyel ve sagittal MRG kesiti.

Tartışma

Spinal ependimal tümörler ependim hücrelerden köken alan glial tümörlerdir ve primer spinal kord tümörlerinin %40-60'ını oluşturur [20, 21]. Hemen her zaman konus medüllaris, kauda ekuina ve filum terminale düzeyinde ortaya çıkarlar [2]. Bizim hastalarımızın tamamında da yerleşim yeri literatürle uyumlu olarak lomber bölgede ve konus medüllaris, kauda ekuina veya filum terminale ile bağlantılı haldeydi. 30-40'lı yaşlarda daha sık görülür ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülür [22, 23]. Bizim hastalarımızın yaş ortalaması 33 ve en düşük 9 yaş, en yüksek 57 yaş aralığındaydı. Ancak hastalarımızın 7'si kadın 2'si erkek hastaydı. Genellikle yavaş büyüme eğilimindedir ve nörolojik defisit gelişmez, bu sebeple geç tanı alırlar. Hastalar tanı aldığında en sık şikayet (%67) ağrıdır. Bununla beraber motor duyu defisitleri ve idrar gayta inkontinansı olabilir. Hastaların semptomlarının başlangıç süreleri 13 aydan 8,3 yıla kadar değişen aralıkta bildirilmiştir [4, 23, 24]. Bizim hastalarımızda ise bu süre 1 gün ile 3 ay arasında değişmekteydi. Ülkemizde zaman zaman eleştirdiğimiz çok sık MRG çekilmesinin belki de olumlu bir yönü olarak daha erken tanı konulduğu söylenebilir. Tanıda en iyi yöntem MRG'dir. Tipik olarak intradural yerleşmiş, T1 imajlarda kordla izointens veya hipointens, T2 imajlarda hemoraji ve kalsifikasyona bağlı heterojen hiperintensite ve homojen kontrastlanan kitle lezyonu şeklinde görülür [2, 12, 22, 25-27]. Tedavide ilk seçenek total cerrahi rezeksiyondur. Hala progresyondaki en önemli faktör total cerrahi rezeksiyondur [4, 7, 20, 22, 28]. Rezeksiyon sırasında kapsülü rüptüre etmek BOS ekilimine yol açabileceğinden tek parça halinde

Tablo 1. Hastalara ait demografik ve klinik veriler.

Olgu	Yaş/ cinsiyet/ şikayet/ süresi/ lezyon seviyesi/ muayene/ yatış süresi/ kontrol
Olgu1	23/ K/ bel ve bacaklarda ağrı uyuşma/ 1 hafta/ L2 seviyesinde/ bacaklarda 3/5 kuvvet kaybı/ 4 gün yatış/ 1 yıl sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu2	43/ K/ bel ağrısı, bacaklarda güçsüzlük/ 2ay/ L2 seviyesinde / bacaklarda 1/5 kuvvet kaybı/ 7 gün yatış/ 2 yıl sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu3	31/ K/ bel ağrısı, bacaklarda güçsüzlük/ 1ay/ L4-5 korpus boyunca/ bacaklarda 1/5 kuvvet kaybı/ 4 gün yatış/ 6 ay sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu4	30/ K/ bel ağrısı/ 3ay/ L4-5 korpus boyunca/ nörodefisit yok/ 5 gün yatış/ 6 ay sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu5	40/ E/ bel ağrısı/ 2 ay/ L4 seviyesinde/ nörodefisit yok / 5 gün yatış/ 6 ay sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu6	57/ K/ bel ağrısı, bacaklarda güçsüzlük/ 2gün/ L2 seviyesinde/ bacaklarda 3/5 kuvvet kaybı/ 6 gün yatış/ 1,5 yıl sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu7	23/ K/ bel ağrısı/ 3ay/ L4-5 korpus boyunca/ nörodefisit yok/ 5 gün yatış/ 1 yıl sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı
Olgu8	41/ E/ bel ağrısı, idrar kaçırma/ 1gün/ L3 seviyesinde/ idrar inkontinansı mevcut/ 5 gün yatış/ 6 ay sonra kontrolde inkontinans mevcut, nüks saptanmadı
Olgu9	9/ K/ bel ağrısı/ 2ay/ L3 seviyesinde/ nörodefisit yok/ 5 gün yatış/ 1 yıl sonra kontrolde intakt, nüks saptanmadı

çıkartılması önerilir. Tek parça halinde ya da total çıkarılmadığı durumda RT eklenmelidir [12, 18, 23]. Son dönem çalışmalarda RT'nin yaşam beklentisini arttırdığı, lokal tümör kontrolünü %30'dan %100'e çıkardığı ve genç yaş nedeni ile RT verilmeyen hastalarda daha sık nüks saptandığı bildirilmektedir [28-30]. Bu konuda Avrupa Nöroonkoloji Topluluğunun (EANO) hazırladığı rehberde tedavinin ana amacının tümörün tamamen çıkarılması olduğu bildirilmiştir. Aynı rehberde Grade 3 olan kitlelerde mutlaka RT verilmesi, Grade 2 olan ve tamamen çıkarılmayan kitlelerde RT verilmesi, Grade 2 olan ve tamamen çıkarılan kitlelerde bekle ve gör stratejisi önerilmektedir. Rehberde Grade 1 olan mikspapiller ependimomlar için ise RT eklenmesinin olumlu sonuçları olduğunu bildiren çalışmalar olsa da prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [19]. Kliniğimizde opere ettiğimiz hastalarda kapsülü korunarak total olarak kitle çıkarılması uygulanmıştır. Literatürde bildirilen olgulara göre erken dönemde tanı alan hastalarımızda kitlenin total olarak çıkarılması ve metastaz şüphesi olmadığından RT uygulanmamıştır. Erken cerrahi ve total eksizyon yapılan ve RT almayan hastalarımızın 6 ay ile 2 yıl arasında yapılan takiplerinde nüks henüz saptanmamıştır.

Nadir görülen bir kitle olması sebebi ile az sayıda hasta çalışmaya alınabilmiştir ve henüz yeterince uzun süre takiplere erişilmemiştir. Ancak yine de erken dönemde tanı konulan, total olarak çıkarılabilen ve cerrahi sırasında kapsülü zedelenmeyen olgularda literatürde bildirilen aksine RT verilmeyebileceği kanaati oluşmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Helseth A, Mork SJ. Primary intraspinal neoplasms in Norway, 1955 to1986. A population-based survey of 467 patients. J Neurosurg 1989;71:842-845. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.6.0842>
2. Choi JY, Chang KH, Yu IK, et al. Intracranial and spinal ependymomas: review of MR images in 61 patients. Korean J Radiol 2002;3:219-228. <https://doi.org/10.3348/kjr.2002.3.4.219>
3. Ferrante L, Mastronardi L, Celli P, Lunardi P, Acqui M, Fortuna A. Intramedullary spinal cord ependymomas: a study of 45 cases with longterm follow-up. Acta Neurochir 1992;119:74-79.
4. Sakai Y, Matsuyama Y, Katayama Y, et al. Spinal myxopapillary ependymoma: neurological deterioration in patients treated with surgery. Spine 2009;34:1619-1624.

5. Barone BM, Elridge AR. Ependymoma. A clinical survey. *J Neurosurgery* 1970;33:428-438. <https://doi.org/10.3171/jns.1970.33.4.0428>
6. Johnson DL, Schwarz S. Intracranial metastases from malignant spinal cord astrocytoma. *J Neurosurgery* 1987;66:621-625. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.4.0621>
7. Sonneland PR, Scheithauer BW, Onofrio BM. Myxopapiller ependymoma, a clinicopathologic and immunocytochemical study of 77 cases. *Cancer* 1985;56:883-893.
8. Bagley CA, Kothbauer KF, Wilson S, Bookland MJ, Epstein FJ, Jallo GI. Resection of myxopapillary ependymomas in children. *J Neurosurg* 2007;106:261267. <https://doi.org/10.3171/ped.2007.106.4.261>
9. Celli P, Cervoni L, Morselli E, Ferrante L. Spinal ependymomas and papilledema: report of 4 cases and review of literature. *J Neurosurg Sci* 1993;37:97-102.
10. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurg* 1999;44:264-269. <https://doi.org/10.1097/00006123-199902000-00012>
11. Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1721-1749. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.6.g00nv151721>
12. Nakamura M, Ishii K, Watanabe K, et al. Longterm surgical outcomes for myxopapillary ependymomas of the cauda equina. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:756760. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181b34d16>
13. Liu T, Yang C, Deng X, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of spinal myxopapillary ependymomas. *Neurosurg Rev* 2019 <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01150-z>
14. McLendon R, Rosenblum M, Schiffer D, et al. Myxopapillary ependymoma. In: Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, eds. *WHO Classification*. Lyon: WHO 2007;72-73.
15. Keleş E, Aydın S, Mandel NM, Selek U. Düşük dereceli glial tümörler. *Temel Nöroşirürji Cilt 1, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları No:10 Ankara 2010;1019-1037.*
16. Kucia EJ, Bambakidis NC, Chang SW, Spetzler RF. Surgical technique and outcomes in the treatment of spinal cord ependymomas, part 1: intramedullary ependymomas. *Neurosurg* 2011;68:57-63. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318208f181>
17. Nakamura M, Ishii K, Watanabe K. et al. Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors:pPrognosis and complications. *Spinal Cord* 2008;46:282-286. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102130>
18. Sudhan MD, Satyarthee GD, Joseph L, Sharma MC, Kakkar A, Sharma BS. Management and outcome analysis of conus and filum ependymoma: a tertiary center study. *Asian J Neurosurg* 2019;14:821-827. https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_326_16
19. Ruda R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol* 2018;20:445-456. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox166>
20. Bavbek M, Altinors MN, Caner HH, Bilezikci B, Agildere M. Lumbar myxopapillary ependymoma mimicking neurofibroma. *Spinal Cord* 2001;39:449-452. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101173>
21. Wippold FJ, Smirniotopoulos JG, Moran CJ, Suojanen JN, Vollmer DG. MR imaging of myxopapillary ependymoma: findings and value to determine extent of tumour and its relation to intraspinal structures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1263-1267. <https://doi.org/10.2214/ajr.165.5.7572515>
22. Sun B, Wang C, Wang J, Liu A. MRI features of intramedullary spinal cord ependymomas. *J Neuroimaging* 2003;13:346-351.
23. Volpp PB, Han K, Kagan AR, Tome M. Outcomes in treatment for intradural spinal cord ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1199-1204. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.058>
24. Asazuma T, Toyama Y, Suzuki N, Fujimura Y, Hirabayshi K. Ependymomas of the spinal cord and cauda equina: an analysis of 26 cases and a review of the literature. *Spinal Cord* 1999;37:753-759.
25. Bagley CA, Wilson S, Kothbauer KF, Bookland MJ, Epstein F, Jallo GI. Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas. *Neurosurg Rev* 2009;32:321-334. <https://doi.org/10.1007/s10143-009-0190-8>
26. Bandopadhyay P, Silvera VM, Ciarlini PD, et al. Myxopapillary ependymomas in children: imaging, treatment and outcomes. *J Neurooncol* 2016;126:165-174. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1955-2>
27. Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 2: ependymomas of the filum terminale. *Neurosurg Focus* 2015;39:7. <https://doi.org/10.3171/2015.5.FOCUS15151>
28. Weber DC, Wang Y, Miller R, et al. Long-term outcome of patients with spinal myxopapillary ependymoma: treatment results from the MD Anderson Cancer Center and institutions from the Rare Cancer Network. *Neuro Oncol* 2015;17:588-595. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou293>
29. Agbahiwe HC, Wharam M, Batra S, Cohen K, Terezakis SA, Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:421-427. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.001>
30. Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:457-460. <https://doi.org/10.1002/pbc.10470>

0-24 ay arası infantlarda bakım veren kişilerin nörogelişim üzerine etkisi

The effect of caregivers on neuro-development of infants aged 0-24 months old

Ayşin Nalbantoğlu, Saliha Baykal

Gönderilme tarihi:07.08.2019

Kabul tarihi:06.12.2019

Özet

Amaç: Erken çocukluk döneminde iç ve dış ortam faktörlerinin çocuğun büyüme ve gelişimi üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Yetersiz bilgi ve eğitimi olan bakım verenlerin gerekli uyarıları sunmaması, çocukların yaşlarına uygun gelişmelerine engel olacaktır. Bu çalışmanın amacı da; 0-24 ay arası infantlarda bakım veren kişilerin, bebeklerin kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlardaki gelişimi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışma, yaşları 0-24 ay arasında olan 839 çocuk üzerinde yürütüldü. Tüm hastaların fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Elde edilen değerler persantil eğrisi üzerinde işaretlendi. Genel aile bilgileri ve bakım veren kişiler sorgulandı. Tüm çocuklara Denver II Gelişimsel Tarama Testi yapıldı. Test sonuçları normal, anormal ve şüpheli olarak yorumlandı.

Bulgular: 12-24 ay arası ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların kilo ve boylarının, anne-baba ve büyükanne tarafından bakım verilenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,038$). Ancak baş çevresi gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ($p=0,249$). 12-24 ay arasında ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların, anne-baba ve büyükanne tarafından bakılanların aksine, Denver II Test sonuçlarında daha yüksek oranda anormal ve şüpheli sonuçlara rastlanmıştır ($p=0,021$). 12-24 ay arasındaki 342 çocuk, Denver II Gelişimsel Tarama Testinin dört alanına göre ayrıntılı incelendiğinde; ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların, anne-baba ve büyükanne tarafından bakılanların aksine, dil ve ince motor alanda daha düşük skorlara sahip olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,004$).

Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışma çocukların fiziksel, sosyal ve kognitif gelişimleri üzerinde bakım veren kişilerin çok önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda gelişimsel gerilik riski taşıyan çocukların erken dönemde belirlenmesi için de tarama çalışmalarının yaygınlaştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Denver II Gelişimsel Tarama Testi, infant, nörogelişim, bakım verenler.

Nalbantoğlu A, Baykal S. 0-24 ay arası infantlarda bakım veren kişilerin nörogelişim üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:33-40.

Abstract

Purpose: The indoor and outdoor factors have important effects on growth and development of the child in the early childhood. The caregivers with inadequate knowledge and education may not provide the child necessary stimuli, so age-appropriate development of the children will be prevented. The aim of this study is to examine the effect of caregivers on infants' personal-social, fine motor, language and gross motor development in infants aged 0-24 months.

Materials and methods:The study was conducted on 839 children aged 0-24 months. Detailed physical examination were performed in all patients. Demographic data were obtained by a questionnaire. All children underwent Denver II Developmental Screening Test. Test results were interpreted as normal, abnormal and suspicious.

Results: It was found that the weight and height of the children aged 12-24 months who were cared by babysitters were significantly lower than those cared by their parents ($p=0.007$ and $p=0.038$, respectively). However, the head circumference did not show a significant difference between the groups ($p=0.249$). In contrast to the care provided by parents, there was a higher rate of abnormal and suspicious results in Denver II Test results ($p=0.021$) for the patients cared by babysitters between 12 and 24 months. 342 children between 12-24 months were examined in detail according to four areas of Denver II Developmental Screening Test; children who were cared by babysitters were found to have lower scores in the language and fine motor area, as opposed to those cared by parents ($p=0.001$, $p=0.004$).

Conclusion: In conclusion, this study showed that the caregivers have a very important role on physical, social and cognitive development of children. At the same time, it is necessary to disseminate screening studies in order to determine the children at risk of developmental delay.

Key words: Denver Developmental Screening Test, caregivers, growth and development, infants.

Ayşin Nalbantoğlu, Dr. Öğr. Üye. Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ, e-posta: analbantoglu@nku.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5757-4051) (Sorumlu Yazar)

Saliha Baykal, Dr. Öğr. Üye. Namık Kemal Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ e-posta: sbaykal@nku.edu.tr (orcid.org/0000-0003-3398-6876)

Nalbantoğlu A, Baykal S. The effect of caregivers on neuro-development of infants aged 0-24 months old. Pam Med J 2020;13:33-40.

Giriş

Çocuk gelişiminde 0-24 aylık dönemin, motor, sosyal, bilişsel ve dil gelişiminde kritik bir öneme sahip olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda da yaşamın erken dönemindeki motor gelişimin, çocuğun ileriki yaşlardaki mental ve sosyal gelişimi ile bağlantılı olduğu açıkça vurgulanmaktadır [1].

Beyin gelişimi konseptiyondan hemen sonra nöronların oluşumu, uygun yerlere göç etmeleri, sinaptik bağlantıların oluşumu ve myelinizasyon aşamaları ile başlamakta ve ergenlik döneminin sonuna kadar da devam etmektedir [2]. Daha sonraki yıllarda ise farklı çevresel koşullar ile yaşam boyunca değişimine devam etmektedir. İnsan yaşamının ilk üç yılı diğer dönemler ile karşılaştırıldığında beyin gelişiminin en hızlı olduğu ve çevresel değişkenlerden olumlu veya olumsuz en fazla etkilendiği dönemdir [3]. Bu dönemde beyin gelişimini etkileyen olumsuz çevre koşulları ileriki yıllarda motor, dil, bilişsel ve sosyal gelişimlerinin gecikmesine neden olmaktadır [4]. Çocukların bu kritik dönemde uygun bakım ve olumlu çevresel uyarıcılara maruz kalması, bebek ve bakım veren kişiler arasındaki olumlu ilişki, beyin gelişimi ve ileriki yıllarda normal bilişsel, sosyal ve motor gelişim için ciddi önem taşımaktadır [5, 6].

Geçtiğimiz 15 yıllık dönemde, çocuk sahibi (25-54 yaş arası) kadınların işgücüne katılım oranı birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de yükselmiştir. Bu artışta çocuk sahibi kadınlara yönelik politikaların önemli bir payı bulunmaktadır [7]. Annelerin gelir ve eğitim durumları arttıkça bebeklerinin bakımı için ücretli bakıcıları seçme olasılığı artmaktadır [8]. Ülkemizde de bebek bakımı ile uğraşan birçok kişinin düşük eğitim düzeyine sahip olduğu ve ebeveynler ile karşılaştırıldıklarında bebekler ile daha az sosyal iletişime girdikleri bilinmektedir [9]. Yetersiz bilgi ve eğitimi olan bakım verenlerin çocuğa gerekli uyarınları sunmaması, yeterli zihinsel, bedensel ve dil gelişimi için uygun alt yapıyı kazanmalarına engel olacaktır [10].

Erken çocukluk döneminde çocukların gelişiminin çok hızlı olması ve bu dönemdeki iç ve dış ortam faktörlerinin çocuğun büyüme

ve gelişimi üzerinde önemli etkilerinin bulunması, çocukların gelişiminin geçerli ve güvenilir standart testlerle değerlendirilmesinin gerekliliğini öne çıkarmaktadır [11]. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, 0-6 yaş çocuklarının gelişimsel değerlendirilmesinde kullanılan 116 madde ve 4 alt bölümden oluşan bir tarama testidir. Denver II sağlıklı görünümdeki çocuklarda olası gelişimsel sorunları saptamak amacı ile kullanılır. Kapsadığı kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlarda çocuğun kendi yaş grubundaki diğer çocuklarla karşılaştırılarak hangi yüzdilik diliminde olduğunu göstermesi açısından diğer birçok gelişimsel tarama testine göre daha kolay uygulanma özelliği taşımaktadır [12]. Gelişme geriliği açısından risk altında bulunan çocukların standart araçlarla tespit edilmesi erken tanı ve müdahale programları için oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı da; 0-24 ay arası infantlarda bakım veren kişilerin, bebeklerin kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlardaki gelişimi üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem

Bu araştırma, Ocak 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı İzlem Biriminde düzenli olarak izlenen, yaşları 0-24 ay arasında olan 839 çocuk üzerinde yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 28.02.2019 tarih ve 18909 protokol numarası ile izin alındı. Çalışmaya kabul edilen tüm hastalar, 38-42. gestasyon haftasında normal doğum ağırlığı (2500-4000 gram) ile doğmuş, ciddi bir hastalık ve anomalisi olmayan bebeklerdi. 37 haftanın altında preterm ve doğum ağırlığı 2500 gram altında doğan, diabetik anne bebeği, doğumda asfiksi öyküsü olan (Apgar<7) ya da ciddi hastalığı bulunan infantlar (intrakraniyal kanama, doğumsal metabolik hastalık, gelişimsel nörolojik hastalıklar, ciddi doğumsal kalp hastalığı gibi) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ailelerden her çocuk için, yaşı, cinsiyeti, doğum şekli,

doğum ağırlığı ve haftası, kardeş sayısı, anne-baba yaşı, mesleği, eğitim ve gelir durumu, beslenme, bakım, nöromotor gelişme, geçirilen akut hastalıklar ve sosyo-demografik özellikler ile ilgili bilgiler toplandı. Çalışmaya alınan tüm çocuklar yaşlarına göre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12-24 ay olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Sonrasında her grup kendi içinde bakım veren kişilere göre anne-baba, büyükanne ve ücretli bakıcı olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı.

Tüm hastaların fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Bebeklerin vücut ağırlığı ve boy ölçümleri ulusal persantil eğrileri [13] kullanılarak normal değerlerle karşılaştırıldı. Bebeklerin vücut ağırlıkları, çıplak olarak ölçüldü ve en fazla 10 gram hata payı olan elektronik terazide, boyları ise standart ölçüm yataklarında değerlendirildi. Baş çevresi ölçümleri tek kullanımlık kağıt mezura ile yapıldı. Tüm elde edilen değerler persantil eğrisi üzerinde işaretlendi.

Çalışmaya alınan bütün çocuklara Denver II Gelişimsel Tarama Testi yapıldı. Test sonuçları normal, anormal ve şüpheli olarak yorumlandı. Testin tamamında hiç gecikme maddesi olmayan, en fazla bir uyarı maddesi olan testler normal, yalnızca bir gecikme, iki ve daha fazla uyarı, bir gecikme + bir ve/veya daha fazla uyarı olan testler şüpheli, tüm testte 2 ve/veya daha fazla gecikme olanlar ise anormal test sonucu olarak değerlendirildi [12]. Şüpheli ve anormal sonuçlara sahip tüm çocuklar 2-3 hafta sonra yeniden çağırıldı ve test tekrarlandı.

İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler (boy, kilo) ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İki gruba karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değerlerin standart sapma veya varyansları homojen ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA), oransal verilerin analizinde χ^2 testi kullanılmıştır. P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya, yaşları 0-24 ay arasında, 38-42. gestasyon haftasında normal doğum ağırlığı (2500-4000 gram) ile doğmuş, ciddi bir hastalık ve anomalisi olmayan 839 çocuk alındı. 418 çocuk (%49,82) kız, 421 çocuk (%50,18) erkek cinsiyette idi. Çalışmaya alınan tüm çocuklar 0-6 ay (123 kız, 136 erkek), 6-12 ay (126 kız,

112 erkek) ve 12-24 ay (169 kız, 173 erkek) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tüm grupların antropometrik ölçümleri Tablo 1'de verilmiştir.

Her üç grup kendi arasında bakım veren kişilere göre anne-baba, büyükanne ve ücretli bakıcı olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Tablo 2'de bakım veren kişilerin, çocukların kilo, boy ve baş çevrelerine etkisine bakılmış ve 12-24 ay arası ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların kilo ($10,58 \pm 0,91$) ve boylarının ($82,9 \pm 3,7$), anne-baba (kilo: $11,72 \pm 1,22$ ve boy: $84,7 \pm 4,2$) ve büyükanne (kilo: $11,48 \pm 1,01$ ve boy: $84,1 \pm 4,0$) tarafından bakım verilenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,038$). Ancak baş çevresi gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ($p=0,249$).

Çalışmaya alınan tüm çocuklara Denver II Gelişimsel Tarama Testi yapıldı. 0-6 ay arası çocukların %90,7'si, 6-12 ay arası çocukların %85,3'ü, 12-24 ay arası çocukların ise %88,1'i testi geçti. Daha sonra tüm çocuklar bakım veren kişilere göre testi geçme yüzdeleri açısından yeniden değerlendirildi. 12-24 ay arasında ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların, anne-baba ve büyükanne tarafından bakılanların tersine, Denver II Test sonuçlarında daha yüksek oranda anormal ve şüpheli sonuçlara rastlanmıştır ($p=0,021$) (Tablo 3).

12-24 ay arasındaki 342 çocuk, Denver II Gelişimsel Tarama Testinin dört alanına göre ayrıntılı incelendiğinde; ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocukların, anne-baba ve büyükanne tarafından bakılanların tersine, dil ve ince motor alanda daha düşük skorlara sahip olduğu görülmüştür ($p=0,001$, $p=0,004$) (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda objektif antropometrik ölçümler ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi kullanılmıştır. Nöromotor gelişim zaman içerisinde gerçekleşen sistematik bir değişimdir. Bu değişim çocuğun içinde bulunduğu çevresel faktörlerden olumlu veya olumsuz yönde etkilenmektedir. Araştırmamızda bu doğrultuda 12-24 ay arası ücretli bakıcılar tarafından bakım verilen çocuklarda boy ve kilo ile birlikte kognitif gelişiminde yaşlılarından geri kaldığı bulunmuştur. Bununla birlikte anne-baba tarafından bakım verilen çocukların fiziksel ve bilişsel gelişimlerinin yaşlıları ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 1. Yaşlara göre grupların antropometrik ölçümleri.

	0-6 ay (n:259) (mean±SD)	6-12 ay (n:238) (mean±SD)	12-24 ay (n:342) (mean±SD)
Boy (cm)	62,97±3,37	73,01±3,31	83,33±4,41
Kilo (kg)	6,417±0,797	9,005±1,181	11,844±0,872
Baş Çevresi (cm)	40,02±2,30	45,11±1,16	47,21±0,34

Tablo 2. Bakım veren kişilerin yaşlara göre grupların boy, kilo ve baş çevresi üzerindeki etkisi.

Bakım Veren Kişiler	0-6 ay (n:259)			6-12 ay (n:238)			12-24 ay (n:342)		
	Kilo (kg)	Baş Çevresi (cm)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Baş Çevresi (cm)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Baş Çevresi (cm)	
Anne-Baba	63,1±3,1	6,43±0,82	40,1±2,4	73,4±3,2	9,03±1,21	45,1±1,1	84,7±4,2	11,72±1,22	47,4±1,2
Büyükanne	62,3±1,2	6,41±0,14	40,4±2,7	73,2±2,9	9,13±1,04	45,9±1,2	84,1±4,0	11,48±1,01	47,3±1,3
Bakıcı	62,8±2,3	6,39±0,81	40,2±2,5	73,1±3,1	8,98±1,12	45,8±1,1	82,9±3,7	10,58±0,91	47,1±0,9
p	0,422	0,081	0,518	0,811	0,942	0,384	0,038	0,007	0,249

One-way Anova test, $p < 0,05$

Tablo 3.Bakım veren kişilerin 0-6 ay, 6-12 ay ve 12-24 ay arası çocuklarda Denver II Gelişimsel Tarama Testi üzerine etkisi.

Normal n (%)	0-6 ay (n:259)		6-12 ay (n:238)		12-24 ay (n:342)		
	Şüpheli n (%)	Anormal n (%)	Normal n (%)	Şüpheli n (%)	Anormal n (%)	Şüpheli n (%)	Anormal n (%)
Anne-Baba	130 (0,909)	9 (0,062)	4 (0,029)	111 (0,867)	10 (0,078)	177 (0,931)	7 (0,036)
Büyükanne	71 (0,910)	4 (0,051)	3 (0,039)	62 (0,837)	7 (0,094)	82 (0,863)	9 (0,094)
Bakıcı	34 (0,894)	3 (0,078)	1 (0,028)	30 (0,833)	2 (0,055)	42 (0,736)	9 (0,157)
p		0,792		0,412			0,021

χ^2 test, $p < 0,05$

Tablo 4. 12-24 ay arasındaki çocuklarda bakım veren kişilerin Denver II Gelişimsel Tarama Testi üzerine etkisi.

Normal n (%)	Kaba Motor n (%)		Personel-Sosyal n (%)		Dil n (%)		İnce Motor n (%)	
	Normal n (%)	Anormal n (%)	Normal n (%)	Anormal n (%)	Normal n (%)	Anormal n (%)	Normal n (%)	Anormal n (%)
Anne-Baba (n:190)	170 (0,894)	20 (0,010)	185 (0,973)	5 (0,026)	173 (0,910)	17 (0,089)	174 (0,915)	16 (0,084)
Büyükanne (n:95)	86 (0,905)	9 (0,095)	89 (0,936)	6 (0,063)	72 (0,757)	23 (0,243)	81 (0,852)	14 (0,148)
Bakıcı (n:57)	54 (0,947)	3 (0,053)	53 (0,929)	4 (0,070)	42 (0,736)	15 (0,263)	43 (0,754)	14 (0,246)
p		0,518		0,089		0,001		0,004

χ^2 test, $p < 0,05$

Literatürde, anne ve babaları tarafından bakım verilen çocukların, fiziksel ve sosyal gelişimlerinin anlamlı derecede pozitif yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [14, 15]. Aynı zamanda bu çocuklarda ergenlik döneminde yaşanan çevresel ve sosyal stresin daha az olduğu, erişkinlik döneminde akademik başarılarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda da, anne-baba tarafından bakım verilen 12-24 ay arası çocuklarda dil ve ince motor alanda ayrıca fiziksel gelişimde anlamlı derecede farklılık olduğu ortaya konmuştur.

Yalaz ve Epir, 1176 sağlıklı çocuğu, cinsiyet ve sosyal sınıf farklılıkları açısından karşılaştırmışlar ve sosyal sınıf farklılıklarının yaşla beraber özellikle dil ve ince motor yetenek alanlarında daha belirgin olduğunu görmüşlerdir. Az eğitilmiş ailelerin çocuklarının daha düşük Denver test puanlarına sahip olmasının nedenini de çevresel uyarıların azlığı, aile stresi ve aile çocuk ilişkilerinin niteliğine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir [17]. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde, Denver Gelişimsel Test puanlarının bakım veren kişilerden özellikle dil ve ince motor alanda anlamlı oranda etkilendiği istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Bunun, nispeten ücretli bakıcı olarak çalışan bireylerin daha düşük sosyo-kültürel düzeye sahip olmaları ve çocukların daha az çevresel uyarana maruz kalmaları ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda, 12-24 aylık ücretli bakıcı tarafından bakım verilen bebeklerde, anne-baba ve büyükanne tarafından bakılanlarla karşılaştırıldığında, Denver II Gelişimsel Tarama Testinde, özellikle ince motor ve dil gelişimi alanında anlamlı gerilik tespit edilmiştir. Ancak Denver testi bir tarama testidir ve tanı koydurucu bir araç değildir [18]. O nedenle ileriki dönemde bu çocukların gelişimsel geriliklerini kesinleştirmek için detaylı incelemeye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Nelson HD. ve ark' nın [19] okul öncesi çocuklarda konuşma ve dil gelişiminde gerilik ile ilgili yaptığı bir çalışmada, bebeklerin dil gelişimi, sözlük, morfosintaktik ve pragmatik performans ile ilişkilendirilmiştir. Yine başka bir çalışmada da, dil alanında edinilen becerilerin erken çocukluk döneminde değişmediği, ancak kazanımın hızının çocuktan çocuğa farklılık gösterdiği ortaya konmuştur [20]. Bizim çalışmamızda da, 0-6 ay ve 6-12 ay arasındaki çocukların Denver II Gelişimsel Test geçme

yüzdelerinin, bakım veren kişiler arasında farklılık göstermediği ancak daha ileriki yıllarda özellikle dil ve ince motor alanda negatif anlamda etkilenmenin olduğu görülmüştür.

Lozoff B. ve ark' nın [21] yaptığı çalışmada, anne-çocuk arasındaki olumlu iletişimin, çocuğun kognitif ve personel-sosyal alandaki gelişimini pozitif yönde etkilediğini göstermişler yine Luby ve ark' nın [22] çalışmasında da, erken çocukluk döneminde anne tarafından bakım verilen bebeklerin okul çağına daha büyük hipokampal hacimleri olduğu gösterilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda da, bunun tam tersine, büyükanne tarafından bakım verilen çocukların dil gelişiminin daha iyi olduğu bulunmuş, bu da bakım verilen bebek ile daha sık konuşmalarına bağlanmıştır [23, 24]. Bizim çalışmamızda ise, anne-baba tarafından bakım verilen bebekler ile diğer gruplar arasında 0-6 ay ve 6-12 ay arasında gelişimleri açısından fark gözlenmemiş olmasına rağmen, 12-24 ay arasında ücretli bakıcı tarafından bakım verilen bebeklerde, Denver II Gelişimsel Tarama Testi' nde dil ve ince motor alanda daha yüksek oranda gerilik tespit edilmiş olup, bunun çocuğun ileriki dönemde sadece iletişimini değil, tüm gelişim alanlarını olumsuz etkileyebilecek bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte dil gelişiminde sorun olan çocuklarda beraberinde okuma yazma güçlüğü ve diğer gelişimsel sorunlarında ortaya çıkma riskinin yüksek olduğunu bilmekteyiz [25].

Çalışmamızda, nöromotor gelişime etki eden tüm faktörlerin özellikle de sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin irdelenmemiş olması, bakım veren kişi-çocuk ilişkisini doğrudan gözlemlenmenin mümkün olmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ancak, Denver II Gelişimsel Tarama Testi gibi objektif bir yöntem kullanılması, araştırma grubunun çocuk sağlığı izlem polikliniğinde düzenli olarak takip edilen sağlıklı çocuklardan oluşması ve örneklem sayısının fazla olması çalışmanın güvenilirliğini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, bakım veren kişiler, çocukların fiziksel, sosyal ve kognitif gelişimlerini destekleyen bir ortam sağlamalıdır. Bu sağlıklı yeni nesillerin gelişimi için oldukça önemlidir. Aynı zamanda gelişimsel gerilik riski taşıyan çocukların erken dönemde belirlenmesi için de tarama çalışmalarının yaygınlaştırılması gereklidir. Bu erken müdahale hizmetlerinin

sunulmasının uzun vadede önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Edwards SL, Sarwark JF. Infant and child motor development. *Clin Orthop Relat Res* 2005;434:33-39. <https://doi.org/10.1097/00003086-200505000-00006>
2. Khundrakpam BS, Lewis JD, Zhao L, Chouinard-Decorte F, Evans AC. Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *Neuroimage* 2016;134:192-203. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.062>
3. Lagercrantz H. Connecting the brain of the child from synapses to screen-based activity. *Acta Paediatr* 2016;105:352-357. <https://doi.org/10.1111/apa.13298>
4. Campbell FA, Pungello EP, Miller-Johnson S, Burchinal M, Ramey CT. The development of cognitive and academic abilities: growth curves from an early childhood educational experiment. *Dev Psychol* 2001;37:231-242.
5. Da Rocha NK, de Souza MR, Teixeira RA, Pinto PA. Growth and development and their environmental and biological determinants. *J Pediatr* 2016;92:241-250. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.007>
6. Grantham-Mc Gregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007;369:60-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60032-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60032-4)
7. T.C. Kalkınma Bakanlığı. (2014b). İstihdam ve Çalışma Hayatı Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Onuncu Kalkınma Planı (2014-2018), Ankara.
8. Kakıcı H, Emeç H, Üçdoğruk Ş. Türkiye'de çalışan kadınların çocuk bakım tercihleri. *Ekonometri ve İstatistik* 2007;5:20-35.
9. Farkas C, Vallotton CD, Strasser K, Santelices MP, Himmel E. Socioemotional skills between 12 and 30 months of age on Chilean children: when do the competences of adults matter? *Infant Behav Dev* 2017;49:192-203. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.09.010>
10. Gökçay G. Yaşamın ilk 2 yılında çocuk sağlığı ve bakımı. İstanbul, Turkey; 2011.p. 118-174. Turkish.
11. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet* 2011;378:1325-1338. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60555-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60555-2)
12. Anlar B, Bayoglu B, Yalaz K. Denver II gelişimsel tarama testi "Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu". Ankara, Turkey; 2009. p.5-6. Turkish.
13. Olcay N, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
14. Amato PR. The impact of family formation change on the cognitive, social and emotional well-being of the next generation. *Future Child* 2005;15:75-96.
15. ElINN, Bachman HJ, Votruba-Drzal E. Parent involvement and children's academic and social development in elementary school. *Child Dev* 2010;81:988-1005. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01447.x>
16. Geoffroy MC, Pinto PS, Li L, Power C. Child neglect and maltreatment and childhood-to-adulthood cognition and mental health in a prospective birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.10.012>
17. Yalaz K, Epir S. Urban Turkish Children's performance on the Denver Developmental Screening Test. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:632-643. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1984.tb04502.x>
18. Brito CM, Vieira GO, Costa Mda C, Oliveira NF. Neuropsychomotor development: the Denver scale for screening cognitive and neuromotor delays in preschoolers. *Cad Saude Publica* 2011;27:1403-1414. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2011000700015>
19. Nelson HD, Nygren P, Walker M, Panoscha R. Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US preventive services task force. *Pediatrics* 2006;117:298-319. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1467>
20. Ribeiro CD, Pachelli MR, Amaral NC, Lamonica DA. Development skills of children born premature with low and very low birth weight. *Codas* 2017;29:e20160058. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162016058>
21. Lozoff B, Smith JB, Clark KM, Perales CG, Rivera F, Castillo M. Home intervention improves cognitive and social-emotional scores in iron-deficient anemic infants. *Pediatrics* 2010;126:884-894. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3535>
22. Luby JL, Barch DM, Belden A, et al. Maternal support in early childhood predicts larger hippocampal volumes at school age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:2854-2859. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118003109>
23. Cruise S, O'Reilly D. The influence of parents, older siblings, and non-parental care on infant development at nine months of age. *Infant Behav Dev* 2014;37:546-555. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2014.06.005>
24. Mollborn S, Fomby P, Dennis JA. Who Matters for children's early development? Race/ethnicity and extended household structures in the United States. *Child Indic Res* 2011;4:389-411. <https://doi.org/10.1007/s12187-010-9090-2>

25. Rogers CR, Nulty KL, Betancourt MA, DeThorne LS. Causal effects on child language development: a review of studies in communication sciences and disorders. J Commun Disord 2015;57:3-15. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2015.06.004>

Etik onayı: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.03.2019 tarih ve 18909 protokol numarası ile izin alındı.

Uyku bozukluğu farkındalığı, uyku bozukluğu semptomlarının sıklığı ve semptomlar ile ilişkili faktörler: yaşlı popülasyon örneği

Awareness of sleep disorders, frequency of sleep disorders symptoms, the factors associated with symptoms: elderly population sample

Zeynep Güneş, Safiye Özvrmaz

Gönderilme tarihi:15.02.2019

Kabul tarihi:02.10.2019

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amaçları; (1) yaşlıların uyku bozukluğuna ilişkin farkındalık durumlarını, (2) uyku bozukluklarına ilişkin semptom sıklığını, (3) uyku bozukluğu semptomları ile ilişkili faktörleri belirlemektir.

Yöntem: Aile sağlığı merkezine başvuran 353 yaşlı ile yapılan kesitsel çalışma uyku bozuklukları, mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve depresyon durumlarına ilişkin bilgi toplamak için tasarlanmış anket formu kullanılarak yapılmıştır. Depresyon kısa form geriatrik depresyon ölçeği-4 ile gündüz uykululuk durumu Epworth uykululuk ölçeği ile değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan yaşlıların yaş ortalaması 71,95±9,2'dir. Uyku bozukluğu farkındalık düzeyleri %36,8'dir. Yaşlıların yarıdan fazlası erken uyanmakta ve uykuyu dalmada güçlük yaşamakta ve %93,8'i uykuyu sürdürememektedir. Yaşlıların yaklaşık 2/3'si tuvalete gitme nedeni ile uykuyu sürdürmede güçlük yaşamaktadırlar. Yaşlıların yaklaşık 1/5'inde gündüz uykululuk durumu, korkutucu rüyalar görme, uykuda bağırma, %42,6'sında horlama gibi uyku bozukluğu semptomları bulunmaktadır. Diyabeti olan, solunum sistemi hastalığı olan, kardiyovasküler hastalığı olanların hastalığı olmayan yaşlılara göre anlamlı olarak uykuya dalmada güçlük yaşamaktadırlar. Depresyonun (uyku bölünmesi hariç) uyku yakınmalarını etkileyen önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Yaşlıların uyku yakınmalarına ilişkin farkındalık düzeyleri düşüktür. Yaşlılarda insomnia semptomları yaygın olarak görülmekte ve depresyon uyku yakınmalarını etkileyen önemli bir faktör olmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnsomni, horlama, gündüz aşırı uykululuğu, REM uyku davranış bozukluğu.

Güneş Z, Özvrmaz S. Uyku bozukluğu farkındalığı, uyku bozukluğu semptomlarının sıklığı ve semptomlar ile ilişkili faktörler: yaşlı popülasyon örneği. Pam Tıp Derg 2020;13:41-51.

Abstract

Purpose: The aims of this study are to determine the awareness of sleep disorders in elderly patients (1), the frequency of the symptoms associated with sleep complaints (2), and to determine the factors related to sleep disorders symptoms (3).

Materials and methods: A cross sectional study of 353 elderly of admitting to family health center was done using designed questionnaire to gather about disorders of sleep, their existing illnesses, medications that they used and their depression status. Depression was assessed by the short form Geriatric Depression Scale-4 and daytime sleepiness was assessed by Epworth Sleepiness Scale.

Results: The mean age of the elderly patients participating in the study is 71.95±9.2. Awareness levels of sleep disorder are 36.8%. More than half of the elderly patients wake up early and have difficulties in falling asleep, and 93.8% cannot maintain sleeping. Approximately 2/3 of the elderly patients have difficulty in maintaining the sleep by reason of going to the toilet. About 1/5 of the elderly patients have daytime sleepiness, nightmares and screaming in the sleep and 42.6% have symptoms of sleep disorder such as snoring. The elderly patients having diabetes, respiratory system diseases and cardiovascular diseases have difficulties significantly in falling asleep compared to the elderly patients with no diseases. Depression (except sleep disruption) was found to be an important factor affecting sleep complaints.

Conclusion: The level of awareness of sleep disorders among the elderly patients is low. Symptoms of insomnia are common in the elderly patients and depression is an important factor affecting sleep complaints.

Key words: Insomnia, snoring, excessive daytime sleepiness, REM sleep behavior disorder.

Güneş Z, Özvrmaz S. Awareness of sleep disorders, frequency of sleep disorders symptoms, the factors associated with symptoms: elderly population sample. Pam Med J 2020;13:41-51.

Zeynep Güneş, Prof. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: zgunes@adu.edu.tr (orcid.org/0000-0001-6457-2137) (Sorumlu yazar)

Safiye Özvrmaz, Dr. Öğr. Üye. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, AYDIN, e-posta: sozvrmaz@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1842-3058)

Giriş

Artan yaşlı nüfusu özelliklerinin, sık karşılaşılan sağlık sorunlarının ve nedenlerinin doğru bir şekilde anlaşılması sorunların önlenmesi ve yönetimini kolaylaştıracaktır. Yaşlılarda uyku bozuklukları sık karşılaşılan bir durumdur [1-4]. Yaşlılarda sık karşılaşılan uyku bozuklukları insomniya, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik hareket bozukluğu ve obstrüktif uyku apnesi(OOSA), hızlı göz hareketleri uykusu davranış bozukluğu olarak sıralanabilir [1, 5-7]. İnsomniya yaşlıların yaklaşık yarısını etkilemektedir [1, 4, 8]. Yaşlılarda OOSA görülme sıklığı %13 ile 32, huzursuz bacak sendromu görülme sıklığı %10 ile 35 ve uykuda periyodik hareket bozukluğu görülme sıklığı %4 ile 11 arasında değişmektedir [9-11]. Gündüz aşırı uykululuğu (ESS) yaşlılarda sık karşılaşılan uyku problemlerinden biridir, toplumda ve yapılan bir çalışmada yaşlıların %21'inde ESS belirlenmiştir [12, 13].

Yaşlılarda uyku bozuklukları prevelansı yüksekliğinin nedenleri, yaşlanma ile ilgili sirkadian ritim değişiklikleri, bazı hastalıklar (artrit, diyabet, kardiyak ve pulmoner hastalıklar, nörolojik bozukluklar), ağrı, bazı ilaçlar (diüretikler, beta blokerler, bronkodilatörler, kortikosteroidler, dekonjestanlar), reçetesiz ilaç kullanımı, depresyon, obezite, emeklilik nedeni ile yaşam tarzı değişikliği, aile üyelerinin kaybı, çevresel faktörler, fiziksel aktivite azlığı, kognitif bozulma, uyku hijyenine uymama olarak sıralanmaktadır [5, 12, 13-15].

Tanı konmamış, uygun yönetilmeyen uyku bozuklukları bireylerin fiziksel ve psikolojik sağlığını, yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, kaza riskini artırmakta, kişiler arası ilişkilerin bozulmasına neden olmaktadır [16, 17, 19-23].

Uyku bozukluklarının olumsuz sonuçlarını azaltmak için toplum ve sağlık çalışanlarının farkındalığını artırma, uyku bozukluklarının tanılanması ve etkin yönetim için önemlidir [24]. Uyku bozuklukları olan bireyleri belirlerken, uykuya ilgili bozuklukların 3 ana semptomun veya bunların kombinasyonunun sorgulanması gerekir: uykusuzluk veya insomni, gündüz aşırı uykululuk veya hipersomni, gece içinde uyku ya da uyanıklıklar sırasında ortaya çıkan hareket veya davranışlardır [6, 10, 12, 16, 25].

Türkiye'de yaşlılarda uyku bozuklukları ile ilişkili semptomları, yaşlılarda uyku bozuklukları

ile ilişkili faktörleri araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışma yaşlıların uyku bozukluğu ile ilgili farkındalık durumlarını, uyku bozukluklarına ilişkin semptomların (uykuya dalmada ve sürdürmede güçlük, erken uyanma, gündüz uykuluğu ve gece uykuda ortaya çıkan hareket ve davranışlar) sıklığını ve yaşlıların tıbbi ve psikolojik durumları ile uyku bozukluklarının semptomları arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapıldı.

Gereç ve yöntem

Evren ve örneklem

Analitik, kesitsel bir çalışma olan bu araştırmanın evrenini 30/06/2017-30/09/2017 tarihler arasında Aile Sağlığı Merkezi(ASM)'ne herhangi bir sağlık problemi nedeni ile başvuran (2 ve 9 nolu ASM), 65 yaş ve üzeri kadın erkek yaşlılar oluşturdu. Örneklem büyüklüğü ve seçiminde; hedef kitledeki birey sayısının bilinmediği durumlarda kullanılan örneklem hacmi belirleme formülü kullanılarak örneklem hacmi hesaplandı. %95 güven düzeyinde, 0,05 kabul edilebilir hata ile tahmin edilen uyku bozukluğu görülme oranı ortalama %32 olarak alındığında örneklem hacmi minimum 334 olarak belirlendi ve toplam 353 yaşlı örnekleme alındı [1]. Herhangi bir örneklem seçim yöntemine gidilmemiş olup araştırmanın yapıldığı tarihlerde aile sağlığı merkezine başvuran, araştırmaya katılmayı kabul eden, sağlık durumu stabil olan, demans, alzheimer tanısı olmayan (ASM kayıtlarına göre), iletişimi etkileyen ciddi işitme, görme ve mental problemi olmayan(ASM kayıtlarına göre), terminal dönemde olmayan yaşlılar araştırma kapsamına alındı. Araştırmanın verileri, araştırmacı tarafından hazırlanan anket formları ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak elde edildi.

Veri Toplama Araçları

Soru formu sosyodemografik özelliklere, uyku bozukluklarına ve bireyin mevcut hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, depresyon durumuna ilişkin sorulardan oluştu. Bireyin depresyon durumu kısa form geriatrik depresyon ölçeği (4 maddelik) ile değerlendirildi.

Geriatrik Depresyon Ölçeği-kısa form (GDÖ-4): Yaşlı hastalarda depresyon taraması için geliştirilmiştir. Kullanım kolaylığı açısından geliştirilmiş olan 4 soruluk kısa formu kolay ve hızlı uygulanabilmektedir [26, 27]. Shah

ve arkadaşları [26] tarafından 1996 yılında ölçeğin duyarlılığı %85 ve özgüllük %60 olarak belirlenmiştir. Ertan ve arkadaşları 2004 yılında [27] Türk yaşlı popülasyonunda GDÖ-4 için duyarlılığı %82, özgüllüğü %86 olarak belirlemişlerdir. GDÖ-4'ün 2-3 kesme puanında en yüksek performansı gösterdiğini belirtmişlerdir.

Yaşlılar REM (rapid eye movement/hızlı göz hareketleri) uykusu davranış bozukluğu, insomnia semptomları (uykuya dalmada ve sürdürmede güçlük, erken uyanma) ve gündüz aşırı uykululuğu açısından sorgulandı. Gündüz aşırı uykuluğun belirlenmesi için Epworth uykululuk skalası kullanıldı.

Epworth uykululuk ölçeği 1991 yılında M.W. Johns tarafından geliştirilmiştir. Bu skala sekiz adet günlük aktivite esnasında uykuya olan yatkınlığı değerlendiren sorulardan oluşmaktadır. Her soru 0-3 puan aralığında puanlanarak, sorulardan elde edilen puanların toplamı değerlendirmeye alınır [28]. Bu skaladan 10'un üzerinde puan alan hastalarda gündüz uykululuk sorunu olduğu kabul edilir [29].

İstatistiksel değerlendirme

Araştırma verileri Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, ki kare testi kullanıldı ve grup içi farklılık Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Bulgular $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi ile yorumlandı.

Bulgular

Araştırmaya katılan yaşlıların yaş ortalaması $71,95 \pm 9,2$ olup, %59,8'sini erkekler ve %7,6'sını üniversite mezunları oluşturmakta olup, %33,7'sinde kardiyovasküler hastalık, %11,3'ünde diyabet ve 1/3'in de depresyon bulunmakta ve %58,1'i ilaç kullanmaktadır (Tablo 1.).

Yaşlıların %36,8'si kendisinde uyku bozukluğu olduğunu düşünmekte, %53,5'i erken uyanmakta, %55'i uykuya dalmada ve büyük bölümü (%93,8) uykuyu sürdürmede güçlük yaşamakta, uykuyu sürdürememenin nedenlerini sırası ile tuvalete gitme (%69,1), çevresel etmenler (%17,8), ruhsal sıkıntı

(%5,1), ağrı (%2,3) olarak belirtmektedirler. Yaşlıların %20'sinde gündüz uykululuk durumu, %24,7'sinde korkutucu rüyalar görme, %16,7'sinde uykuda bağırma, %42,6'sında horlama gibi uyku bozukluğu semptomları bulunmaktadır (Tablo 2).

Uyku bozukluğu olduğunu düşünen yaşlıların uyku bozukluğu olmadığını düşünenlere göre anlamlı düzeyde uykuya dalmada güçlük ($p \leq 001$), erken uyanma ($p \leq 001$), gündüz uykululuk ($p \leq 005$) ve uykuda bağırma ($p \leq 001$) gibi uyku bozukluğu semptomları gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 3).

Depresyonu olan yaşlıların, olmayanlara ve depresyon şüphesi olan yaşlılara göre anlamlı düzeyde uykuya dalmada güçlük, erken uyanma, gündüz uykululuk, korkutucu rüyalar görme, uykuda bağırma gibi uyku bozukluğu semptomları gösterdiği belirlenmiştir ($p \leq 001$). Ki kare analiz sonucuna göre depresyon durumu ile uyku bölünmesi arasında anlamlı bir farklılık olduğu, Mann Whitney testi ile farklılığın depresyonu olan yaşlıların depresyonu olmayanlara göre daha fazla uyku bölünmesi yaşamasından kaynaklandığı belirlenmiştir.

Hastalık durumu ile uykuya dalmada güçlük yaşama durumu arasında ki kare analizine göre anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Anlamlılığın kaynağını saptamak için Man Whitney testi yapılmış: Diyabeti olan (Mean Rank:71,75), solunum sistemi hastalığı olan (Mean Rank:67,88), kardiyovasküler hastalığı olanların (Mean Rank:102,57) hastalığı olmayan yaşlılara göre anlamlı olarak uykuya dalmada güçlük yaşadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmanın amaçları kapsamında; yaşlıların %36,8'inin uyku bozuklarının farkında olduğu, %42,6'sının horlama, %53,5'inin erken uyanma, %55'inin uykuya dalma ve büyük bölümünün (%93,8) uykuyu sürdürme gibi uyku bozukluklarına ilişkin semptom sıklığı deneyimlediği, yaşlıların depresyon durumu ile uyku bozukluklarının semptomları arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamıza katılan yaşlıların yaklaşık 1/3'i kendilerinde uyku bozukluğu olduğunu farkındadır. Uyku bozukluklarının farkında olan yaşlılarda uyku bozukluklarının farkında olmayanlara göre uykuya dalma, uykuyu sürdürme ve erken uyanma gibi uyku problemleri daha fazladır. Bu bulgu yaşlıların uyku bozukluklarının farkında olduğunu, ancak farkındalığın uyku yakınmalarının sıklığının azaltılmasına katkı sağlamadığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamıza katılan yaşlılarda horlamanın yaygın olarak görüldüğü horlamanın yaşlılarda sık karşılaşıldığını gösteren çalışma bulguları ile sonuçlarımızın benzer olduğu söylenebilir.

Yapılan bir çalışmada 2313 yaşlıdan 1380'i (%60) habitual horlamanın olmadığını bildirmiştir [2]. Yapılan başka bir çalışmada da yaşlılarda horlama sıklığı %31,2 olarak bildirilmiştir [30]. Horlama başka bir uyku bozukluğunun (uyku apnesi) belirtisi veya diyabet, artrit gibi hastalıklar ile ilişkili olabilir. Horlama aynı zamanda pozisyon, vücut kitle indeksi ile de ilişkili olabilir [31]. Horlama uykuda solunum bozukluğu ile ilişkili olarak ortaya çıkıyorsa kalp hastalığı ve hipertansiyona neden olarak mortaliteyi artırır, kişinin partnerinde sıkıntı ve rahatsızlık uyandırır, bu nedenle horlayan yaşlılarda horlama nedenlerinin belirlenmesi gerektiği söylenebilir [2, 9, 20, 30].

Tablo 1. Yaşlıların özellikleri (n=353).

Yaş, yıl (mean±Sd)	71,95±9,2	
Cinsiyet	n	(%)
Kadın	142	(40,2)
Erkek	211	(59,8)
Medeni Durum		
Evli	222	(62,9)
Bekar	131	(37,1)
Eğitim Durumu		
Okula gitmeyen	162	(45,9)
İlköğretim	112	(31,7)
Ortaöğretim	52	(14,7)
Üniversite	27	(7,6)
Çalışma Durumu		
Çalışmıyor	227	(64,3)
Çalışıyor	126	(35,7)
Sağlık Durumuna İlişkin Veriler		
Hastalık Durumu		
Hastalığı olmayan	85	(24,1)
Kalp damar hastalığı	119	(33,7)
Diyabet	40	(11,3)
Troid hastalığı	29	(8,2)
Solunum sistemi hastalığı	28	(7,4)
Diğer hastalıklar (fibromiyalji, romatizmal hast ve diğ.)	52	(14,7)
İlaç kullanma durumu		
Kullanmıyor	148	(41,9)
Kullanıyor	205	(58,1)
Depresif semptomlar		
Yok	166	(47,0)
Şüpheli	70	(19,8)
Var	117	(33,1)

Tablo 2. Yaşlıların uykuya ait özellikleri.

Yatma zamanı, saat [Mean±Sd]	21,24±5,8	
Sabah uyanma zamanı, saat	7,54± 3,1	
Uyku bozukluğu farkındalık durumları(n=353)	n	%
Uyku bozukluğum var	130	(36,8)
Uyku bozukluğum yok	223	(63,8)
Uykuya dalmada güçlük		
Var	194	(55)
Yok	159	(45)
Uyku bölünmesi		
Var	331	(93,8)
Yok	22	(6,2)
Uyku bölünmesinin nedeni		
Tuvalete gitme	244	(69,1)
Çevresel etmenler	63	(17,8)
Ruhsal sıkıntı	18	(5,1)
Ağrı	8	(2,3)
Neden belirtmeyenler	20	(5,7)
Erken Uyanma		
Var	189	(53,5)
Yok	164	(46,5)
Gündüz uykululuk		
Var	72	(20,4)
Yok	281	(79,6)
Korkutucu rüyalar görme		
Evet	85	(24,7)
Hayır	256	(75,3)
Uykuda bağırma		
Var	59	(16,7)
Yok	294	(83,3)
Yüksek sesle horlama(n=340)		
Var	145	(42,6)
Yok	195	(57,4)

Tablo 3. Uyku bozukluğu semptomlarının yaşlıların cinsiyet, uyku bozukluğu farkındalığı ve bazı sağlık durumu özelliklerine göre değerlendirilmesi.

	Uyku bölünmesi olanlar	Uyku bozukluğu semptomları			
		Uykuya güçlükle çekenler	Uykuda dalma	Erken uyanma problemi olanlar	Gündüz uykuluk problemi olanlar
Erkek (n=211)	198(%93,8)	118 (%55,9)	114 (%54)	50 (%23,7)	58(%27,5)
Kadin (142)	133(%93,7)	76 (%53,5)	75 (%52,8)	22 (%15,5)	27(%19)
Var (n=130)	119(%91,5)	91(%70)**	92(%70,8)**	37 (%27,5)*	41(%18,4)**
Yok (n=223)	212(%95,1)	103(%46,2)	97 (%43,5)	35 (%15,7)	44 (%33,8)
		Uyku bozukluğu farkındalığı			
		Hastalık Durumu			
Yok (n=85)	80 (%94,1)	42 (%49,4)*	42(%49,4)	17 (%20,0)	18 (%21,2)
Kalp-damar hast. (n=119)	112(%94,1)	59 (%49,6)	56 (%47,1)	19 (%16,0)	27 (%22,7)
Diyabet (n=40)	39 (%97,5)	28 (%70,0)	26 (%65,0)	10 (%25,0)	9 (%22,5)
Hipotroid (n=29)	28 (%96,6)	19 (%65,5)	15 (%51,7)	10 (%34,5)	8 (%27,6)
Solumum sist. hast. (n=28)	25 (%89,3)	21 (%75,0)	21 (%75,0)	7 (%25,0)	8 (%28,6)
Diğer hastalıklar (n=52)	47 (%90,4)	25 (%48,1)	29 (%55,8)	9 (%17,3)	15 (%28,8)
		ilaç kullanma			
Kullanmıyor (n=148)	137 (%926)	79 (%53,4)	76 (%51,4)	31 (%20,9)	35 (% 23,6)
Kullanıyor (n=205)	194 (%94,6)	115 (%56,1)	113 (%55,1)	41 (%20,0)	50 (%24,4)
Yok (n=166)	160(%96,4)*	69(%41,6)**	66(%39,8)**	14(%8,4)**	25(%15,1)**
Şüpheli (n= 70)	67(%95,7)	41(%58,6)	41(%58,6)	17(%24,3)	15(%21,4)
Var (n=117)	104(%88,9)	84(%71,8)	82(%70,1)	41(%35,0)	45(%38,5)

Tablo 3. Uyku bozukluğu semptomlarının yaşlıların cinsiyet, uyku bozukluğu farkındalığı ve bazı sağlık durumu özelliklerine göre değerlendirilmesi.

	Uyku bölünmesi		Uykuya daimada güçlük		Erken Uyanma		Gündüz uyukuluk		Korkutucu rüyalar		Uykuda bağırma	
	Evet		Evet		Evet		Evet		Evet		Evet	
Cinsiyet												
Erkek	198 (%93,8)		118 (%55,9)		114 (%54)		50 (%23,7)		153 (%72,5)		38 (%18)	
Kadın	133 (%93,7)		76 (%53,5)		75 (%52,8)		22 (%15,5)		115 (%81)		21 (%14,8)	
Uyku bozukluğu farkındalığı												
Var	119 (%91,5)		91 (%70)**		92 (%70,8)**		37 (%27,5)*		41 (%18,4)**		30 (%23,1)*	
Yok	212 (%95,1)		103 (%46,2)		97 (%43,5)		35 (%15,7)		44 (%33,8)		29 (%13,0)	
Hastalık Durumu												
Yok	80 (%94,1)		42 (%49,4)*		42 (%49,4)		17 (%20,0)		18 (%21,2)		14 (%16,5)*	
Kalp-damar hast.	112 (%94,1)		59 (%49,6)		56 (%47,1)		19 (%16,0)		27 (%22,7)		14 (%11,8)	
Diyabet	39 (%9,5)		28 (%70,0)		26 (%65,0)		10 (%25,0)		9 (%22,5)		4 (%10)	
Hipotroid	28 (%96,6)		19 (%65,5)		15 (%51,7)		10 (%34,5)		8 (%27,6)		10 (%34,5)	
Solum sist. hast.	25 (%89,3)		21 (%75,0)		21 (%75,0)		7 (%25,0)		8 (%28,6)		5 (%17,9)	
Diğer hastalıklar	47 (%90,4)		25 (%48,1)		29 (%55,8)		9 (%17,3)		15 (%28,8)		12 (%23,1)	
ilaç kullanma												
Kullanmıyor	137 (%92,6)		79 (%53,4)		76 (%51,4)		31 (%20,9)		35 (%23,6)		30 (%20,3)	
Kullanıyor	194 (%94,6)		115 (%56,1)		113 (%55,1)		41 (%20,0)		50 (%24,4)		29 (%14,1)	
Depresyon												
Yok	160 (%96,4)*		69 (%41,6)**		66 (%39,8)**		14 (%8,4)**		25 (%15,1)**		8 (%4,8)**	
Şüpheli	67 (%95,7)		41 (%58,6)		41 (%58,6)		17 (%24,3)		15 (%21,4)		13 (%18,6)	
Var	104 (%88,9)		84 (%71,8)		82 (%70,1)		41 (%35,0)		45 (%38,5)		38 (%32,5)	

*p<0,05, **p<0,01

İnsomnia yaşlılarda sık karşılaşılan uyku problemlerinden biridir. Kamel ve Gammack [32] inceleme makalesinde yaşlıların %50'sinde insomnia görüldüğünü ve çoğunlukla tedavi edilmediğini ve sağlık çalışanlarının nonfarmakolojik yaklaşımları yetersiz kullandığını bildirmektedirler. Crowley [8], Kamel ve Gammack'ın [32] açıklamalarına benzer bir şekilde inceleme makalesinde yaşlıların yaklaşık %50'sinde insomnia olduğunu bildirmektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde insomnia, uykuya dalmada güçlük ve uykuyu sürdürmede güçlük yaşama sıklığının %30 ile %60 oranında değişim gösterdiği görülmektedir [3, 4, 8, 25, 32, 33]. Gambhir ve arkadaşları [4] Hindistan'da toplum temelli yaptıkları çalışmada yaşlıların %32'sinde, Tayvan'da yapılan diğer bir çalışmada yaşlıların %41'inde insomnia olduğu bildirilmiştir [33]. İnsomnia uykuya başlamada, uykuyu sürdürmede güçlük yaşama ve erken uyanma ile karakterizedir [8]. Bizim çalışmamızda yaşlıların %53,5'i erken uyanmakta, %55'i uykuyu dalmada ve büyük bölümü (%93,8) uykuyu sürdürmede güçlük yaşamaktadır. Çalışma bulgumuz kapsamında yaşlılarda insomnianın başlıca yakınması olan uykuya dalma ve erken uyanma sorununun yaygın olduğunu ve bu konuda yapılan benzer çalışma sonuçlarını desteklediğini söylemek mümkündür. Wroble ve arkadaşları [34] primer bakımda yaşlıların yaklaşık üçte birinin uykuya dalmakta sorun yaşadığını bildirmektedirler. Mısırdaki yapılan bir çalışmada yaşlılarda insomnia sıklığı %33,6, uykuya dalma güçlüğü %58,4, uykuyu sürdürme güçlüğü %53,5 ve erken uyanma sıklığını %26 bulunmuştur [35]. Yapılan diğer bir çalışmaya göre yaşlıların %33,6'sı uykuya dalmada güçlük yaşamaktadır [36]. Subedi [38] yaşlıların %9,3'ünün uykuya başlamada sorun yaşadığını, %61,3'ünün uykuyu sürdürmede güçlük yaşadığını bildirmiştir. İnsomnianın nedenleri multifaktöryeldir, yapılan çalışmalarda solunum sistemi hastalığı olanlarda, kardiyak hastalığı olanlarda insomnia görülme sıklığının daha fazla olduğu, aynı zamanda 2001 ile 2010 yıllarını kapsayan kohort çalışmasında insomnianın tip 2 diyabet riskini artırdığı belirtilmiştir [4, 35, 37, 39]. Bizim çalışmamızda da sırası ile diyabet, hipotroidi, kardiyovasküler hastalığı olan yaşlıların diğerlerine göre anlamlı şekilde daha fazla uykuya dalmada problem yaşadığı belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre dikkat çeken bir bulgu yaşlıların büyük bölümünün uykuyu sürdürmede güçlük yaşadığı ve bunun en önemli nedeninin tuvalete gitme olduğu görülmektedir. Wroble ve arkadaşları [34] yaşlılarda uyku kesintisinin nedenlerinden birinin tuvalete gitme olduğunu belirtmiştir. Bu bulgu yaşlıların gece sıvı alımı veya sıvı gıdaların kısıtlanmaması gibi uyku hijyen davranışlarının yaşlılarda iyi yönetilmemesi veya bazı hastalıklara, ilaç alımına bağlı ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda ilaç kullanan yaşlıların %94,6'sının, ilaç kullanmayanların %92,6'sının uyku bölünmesi yaşaması bu öngörümüzü desteklediği söylenebilir.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, gündüz uykululuğun yaşlılarda yaygın olarak görüldüğü ve görülme sıklığının %8,9 ile 32 arasında değiştiği görülmektedir [40, 41-43]. Araştırma bulgumuz kapsamında yaşlılarda gündüz uykululuğun yaygın bir durum olduğunu söylemek mümkündür. Çalışmamızda gündüz uykululuğu görülme sıklığı %20 olarak bulunmuş olup, diğer ülkelerde yaşlılarda gündüz uykululuk sıklığı ile yapılan bulguları desteklemektedir. Gündüz aşırı uykululuğu görülme sıklığı Lima ve arkadaşlarının [41] Brezilya'da 776 yaşlı ile yaptıkları çalışmada %21 olarak, Onen ve arkadaşları [42] tarafından Fransa'da yapılan çalışmada epworth uykululuk skalasına göre yaşlıların %24, Fransa'da 8269 yaşlı ile yapılan çalışmada %18,7, Amerika'da yapılan bir çalışmada %22,3 olarak bildirilmiştir [43, 44]. Yapılan bazı çalışmalarda yaşlılarda gündüz uykululuk sıklığının çalışma sonucumuzdan daha düşük oranda olduğu görülmektedir. Tardy ve arkadaşları [45] epworth uykululuk skalasına göre yaşlıların %9,7'sinde, Babar ve arkadaşları [40] %8,9 gündüz uykululuğu olduğunu belirtmiştir. Çalışma sonucumuz ile Tardy ve arkadaşları [45] ile Babar ve arkadaşlarının [40] çalışma sonucunun farklı olmasının nedeni yaşlıların epworth uykululuk skalasını cevaplamada yaşadıkları güçlük ile açıklanabilir. Onen ve arkadaşları yaptıkları [42] çalışmada tüm katılımcıların gündüz uykululuktan yakınmasına rağmen sadece %24'ünde gündüz uykululuk olduğunu ve katılımcıların %60'ının epworth uykululuk skalasında en az bir soruyu yanıtlayamadıklarını bildirmişlerdir.

Uykuda bağırma ve korkutucu rüyalar görme bazen REM uykusu davranış bozukluğunun,

bazen de nörodejeneratif hastalıkların belirtisi olabileceği gibi yaşlılarda psikolojik sorunlar ile de ilişkili olmaktadır [6, 10, 12, 16, 25, 33]. Anksiyete bozukluğu olan yetişkinler ile yapılan bir çalışmada korkutucu rüyaların anksiyete, depresyon, üzüntü ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur [46]. Çalışmamızda yaşlıların yaklaşık %15'i korkutucu rüyalar gördüğünü ve uykuda bağırıldığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda depresyonu olan yaşlılarda depresyonu olmayan ve şüpheli depresyonu olanlara göre uykuda korkutucu rüyalar görme ve uykuda bağırma yakınmalarının daha fazla olduğu ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza katılan yaşlılarda korkutucu rüyalar görme, uykuda bağırmanın bir nedeninin depresyon olduğu söylenebilir. Bulgularımız ve literatür kapsamında korkutucu rüyalar görme ve uykuda bağırma davranışı gösteren yaşlıların psikolojik bozukluklar, nörodejeneratif hastalıklar ve REM uyku davranış bozukluğu açısından sorgulanması gerektiği söylenebilir. Hipotrodizm, uyku bozuklukları ve depresyon arasında ilişki olduğu bilinmektedir [1, 5, 6, 8]. Çalışmamızda hipotorid olan hastaların aynı zamanda uykuda bağırma davranışını daha fazla gösterdikleri görülmektedir.

Çalışmamızda depresyonu olan yaşlıların depresyonu olmayan ve şüpheli depresyonu olan yaşlılara göre anlamlı şekilde daha fazla uykuya dalma erken uyanma ve gündüz uykululuk sorunu yaşadıkları belirlenmiştir. Ettensohn ve arkadaşları [47] bazı kişilerde uyku problemleri ve bozukluklarının depresif belirtilerin başlamasından önce başlayabildiğini, diğerlerinde ile depresif belirtilerle birlikte ortaya çıkabildiğini veya depresyon tedavisinden sonra devam edebildiğini belirtmişlerdir. Asltoghiri ve Ghodsi [48] tarafından yapılan çalışmada uyku bozukluklarının depresyon riskini 9 kat artırdığı gösterilmiştir. Luca ve arkadaşları [49] kronik insomnianın etyolojisinde depresyonun rol oynadığını, depresif hastaların %60-70'inde insomnia bulunduğunu bildirmişlerdir. Gündüz aşırı uykululuğu multifaktöriyeldir. Gündüz aşırı uykululuğu nörolojik, psikolojik, kardiyak ve pulmoner hastalıklar ile ilişkili olabileceği gibi obezite, depresyon ileri yaş, yetersiz uyku ile de ilişkilidir [50]. Hayley ve arkadaşlarının [51] 20-97 yaş arası 944 kadınla yaptıkları çalışmaya göre depresyon gündüz aşırı uykululuğu ile

ilişkilidir. Bulgularımız kapsamında gündüz uykululuk ve depresyon arasındaki ilişki doğrultusunda gündüz uykuluğu olan yaşlılarda depresyon durumunun sorgulanması gerektiğini yada depresyonu olan yaşlılarda gündüz uykululuğunun da sorgulanması gerektiğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, yaklaşık yaşlıların yası uyku yakınmalarının farkındadır, ancak uyku bozukluğu semptomlarının sıklığı farkındalık düzeylerine göre daha fazladır. Yaşlıların uyku bozukluğunun semptomları ve uyku bozukluklarının sonuçları konusunda bilgilendirilmesinin farkındalıklarını artırmada ve uyku bozukluklarının yönetiminde etkili olacağı düşünülmektedir. Depresyonun uyku yakınmalarını etkileyen bir faktör olduğu dikkate alındığında depresyonu olan yaşlıların uyku bozuklukları açısından sorgulanması yada uyku bozukluğu olan yaşlılarda depresyon durumunun sorgulanması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmanın bir takım kısıtlamaları vardır. Verilerin sözel beyana dayalı olarak elde edilmesi; kesitsel tasarım ile yapıldığı için neden-sonuç ilişkisinin kurulmaması; toplum tabanlı olmaması (sadece iki aile sağlığı merkezinde yapılması); ayrıca uyku bozukluğu semptomları ile ilgili cevapların güvenilirliği nedeniyle demans, alzheimer hastalarını da dahil etmedik.

Bulguların genellenebilirliğini arttırmak için, bu çalışma daha büyük örneklem büyüklüğü, geniş çalışma alanı ve objektif veriler ile çoğaltılmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Kim WJ, Joo WT, Baek J, et al. Factors associated with insomnia among the elderly in a korean rural community. *Psychiatry Investig* 2017;14:400-406. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.4.400>
2. Endeshaw Y, Rice TB, Schwartz AV, et al. Snoring, daytime sleepiness and incident cardiovascular disease in the health, aging, and body composition study. *Sleep* 2013;36:1737-1745. <https://doi.org/10.5665/sleep.3140>
3. Lindstrom V, Andersson K, Lintrup M, Holst G, Berglund J. Prevalence of sleep problems and pain among the elderly in Sweden. *J Nutr Health Aging* 2012;16:180-183.

4. Gambhir IS, Chakrabarti SS, Sharma AR, Saran DP. Insomnia in the elderly: a hospital-based study from North India. *JGG* 2014;5:117-121. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2014.05.005>
5. Cochen V, Arbus C, Soto ME, et al. Sleep disorders and their impacts on healthy, dependent and frail older adults. *J Nutr Health Aging* 2009;13:322-329.
6. Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 2010;131:302-310.
7. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging* 2010;14:212-217.
8. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev* 2011;21:41-45. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9154-6>
9. Glasser M, Bailey N, McMillan A, Goff E, Morrell MJ. Sleep apnoea in older people. *Breathe* 2011;7:248-256. <https://doi.org/10.1183/20734735.021910>
10. Dantas FG, Alves Medeiros JL, Soares Farias K, Dantas Ribeiro Cl. Restless legs syndrome in institutionalized elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:328-330.
11. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res* 2004;56:543-548. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(04\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(04)00020-0)
12. Bittencourt LR, Silva RS, Santos RF, Pires ML, Mello MT. Excessive daytime sleepiness. *Braz J Psychiatry* 2005;27:16-21. <https://doi.org/10/S1516-44462005000500004>
13. Selvi Y, Kandeğer A, Sayın AA. Gündüz aşırı uykululuğu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2016;8:114-132. <https://doi.org/10.18863/pgy.10797>
14. Miller CM. Lack of training in sleep and sleep disorders. *Am Med Assoc J Ethics* 2008;1:560-563. <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2008.10.9.medu1-0809>
15. Ganga H, Thangaraj Y, Puppala V, Kolla N. Obstructive sleep apnea in the elderly population: atypical presentation and diagnostic challenges. *J Intern Med* 2009; 8:1-11.
16. Jaiswal SJ, Owens RL, Malhotra A. Raising awareness about sleep disorders. *Lung India* 2017;34:262-268. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.205331>
17. Jennum P, Santamaria Cano J, Bassetti C, et al. *European handbook of neurological management*. 2nd Blackwell Publishing Ltd 2011;529-453.
18. Morgenthaler TI, Croft JB, Dort LC, Loeding LD, Mullington JM, Thomas SM. Development of the national healthy sleep awareness project sleep health surveillance questions. *J Clin Sleep Med* 2015;11:1057-1062. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5026>
19. Sılay K, Özkaya H, Yalçın A, ve ark. Yaşlılarda düşmenin değerlendirilmesi: huzursuz bacak sendromu ile düşme arasında ilişki var mı? *Ankara Med J* 2016;16:13-19. <https://doi.org/10.17098/amj.47556>
20. Fava C, Montagnana M, Favaloro EJ, Guidi GC, Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:280-297. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273092>
21. Berkeşoğlu Ç. Obstrüktif uyku apne sendromunda gündüz uykululuk ve klinik sonuçlar ile ilişkisi. *Türk Uyku Tıbbi Dergisi* 2014;3:71-76. <https://doi.org/10.4274/jtsm.016>
22. Martinez-Garcia MA, Soler Cataluna JJ, Roman Sanchez P, Gonzalez V, Amoros C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009;10:104-111. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.009>
23. Orzel-Gryglewska J. Consequences of sleep deprivation. *Int J Occup Med Environ Health* 2010;23:95-114. <https://doi.org/10.2478/v10001-010-0004-9>
24. Perry GS, Patil SP, Presley-Cantrell LR. Preventing chronic diseases. *CDC* 2013;10:1-4. <https://doi.org/10.5888/pcd10.130081>
25. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older Adult - a mini-review. *Gerontology* 2010;56:181-189. <https://doi.org/10.1159/000236900>
26. Shah A, Phongsathorn V, Bielawska C, Katona C. Screening for depression among geriatric inpatients with short versions of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiat* 1996;11:915-918. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199610\)11:10<915::AID-GPS411>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199610)11:10<915::AID-GPS411>3.0.CO;2-H)
27. Ertan T, Bugay G, Eker E. Geriatrik depresyon ölçeceği kısa formlarının Türk yaşlı toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği: GDÖ-15, GDÖ-10, GDÖ-4. 5. Poster bildiri: Ulusal Gero-psikiyatri Sempozyumu 10-12 Haziran 2004; İstanbul, Türkiye.
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
29. İzci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-168. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0145-7>
30. Adebuseye LA, Ogunbode AM, Olowookere OO. Factors associated with reported snoring among elderly patients attending the geriatric centre in Nigeria. *Pan Afr Med J* 2014;19:309. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.309.5244>
31. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handb clin neurol* 2011;98:653-665. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52006-7.00041-1>
32. Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: cause, approach and treatment. *Am J Med* 2006;119:463-469. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.051>
33. Tsou MT. Prevalence and risk factors for insomnia in community-dwelling elderly in northern Taiwan. *JGG* 2013;75-79. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2013.02.002>

34. Wroble R, Nagle BA, Cataldi LA. Insomnia in the Elderly: assessment and management in a primary care setting. JCOM 2000;7:50-58.
35. Allah ESA, Abdel-Aziz HR, El-Seoud ARA. Insomnia: prevalence, risk factors, and its effect on quality of life among elderly in Zagazig City, Egypt. J Nurs Educ Pract 2014;4:52-69. <https://doi.org/10.5430/jnep.v4n8p52>
36. Kitano N, Tsunoda K, Tsuji T, et al. Association between difficulty initiating sleep in older adults and the combination of leisure-time physical activity and consumption of milk and milk products: a cross-sectional study. BMC Geriatr 2014;14:118. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-118>
37. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van-Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2016;30:11-24. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.10.002>
38. Subedi RK. Prevalence of insomnia and factors associated with it among the elderly people of sarangdanda VDC in panchthar district. Dhulagiri Journal of Sociology and Anthropology. 142. <https://doi.org/10.3126/dsaj.v4i0.4517>
39. Lin CL, Chien C, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. diabetes Metab Res Rev 2018;34. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2930>
40. Babar S, Enright P, Boyle A, et al. Sleep disturbances and their correlates in elderly Japanese American men residing in Hawai. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:M406-411.
41. Lima CA, de Souza Soares WJ, Loffredo Bilton T, Corrêa Dias R, Ferrioli E, Rodrigues Perracini M. Correlates of excessive daytime sleepiness in community-dwelling older adults: an exploratory study. Rev Bras Epidemiol 2015;18:607-617. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500030007>
42. Onen F, Moreau T, Gooneratne NS, Petit C, Falissard B, Onen SH. Limits of the epworth sleepiness scale in older adults. Sleep Breath 2013;17:343-350. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0700-8>
43. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, et al. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. Stroke 2009;40:1219-1224. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.530824>
44. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman, DS, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β -amyloid accumulation in elderly persons without dementia. JAMA Neurol 2018;75:672-680. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0049>
45. Tardy M, Gonthier R, Barthelemuy JC, Roche F, Crawford-Achour E. Subjective sleep and cognitive complaints in 65 year old subjects: a significant association. The PROFF cohort. J Nutr Health Aging 2015;19:424-430. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0547-8>
46. Nadorff MR, Porter B, Rhoades HM, Greisinger AJ, Kunik ME, Stanley MA. Bad dream frequency in older adults with generalized anxiety disorder: prevalence, correlates and effect of cognitive behavioral treatment for anxiety. Behav Sleep Med 2014;12:28-40. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.755125->
47. Ettensohn, M, Soto Y, Bassi B, Khurshid KA. Sleep problems and disorders in patients with depression. Psychiatric Annals 2016;46:390-395. <https://doi.org/10.3928/00485713-20160502-01>
48. Asltoghiri M, Ghodsi Z. Study of the relation between sleep disorder and depression at late stage of pregnancy. Procedia-Social and Behavioral Sciences 2011;28:430-434. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.11.082>
49. Luca A, Luca M, Calandra C. Sleep disorders and depression: brief review of the literature, case report, and nonpharmacologic interventions for depression. Clin Interv Aging 2013;8:1033-1039. <https://doi.org/10.2147/CIA.S47230>.
50. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. J Thorac Dis 2012;4:608-616. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07>
51. Hayley AC, Williams LJ, Berk M, Kennedy GA, Jacka FN, Pasco JA. The relationship between excessive daytime sleepiness and depressive and anxiety disorders in women. Aust N Z J Psychiatry 2013;47:772-778. <https://doi.org/10.1177/0004867413490036>

Teşekkür: Çalışmamıza katılan yaşlılarımıza teşekkür ederiz.

Çalışmamız 4. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur, 118-19 Ekim 2018, Girne-KKTC.

Araştırmanın yapılabilmesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.06.2017 tarihinde 26 no'lu karar ile onay alınmıştır. Araştırmanın yürütülmesi için maddi destek ve yardım alınmamıştır.

Denizli bölgesinde baş-boyun tümörlerinin dağılımı ve klinik kaynak kullanımına etkisi

The distribution of head and neck tumors in Denizli region and its effects on usage of clinic resources

Aslınur Ezber, Melike Köroğlu, Gizem Yıldız, Fazıl Necdet Ardıç

Gönderilme tarihi: 06.10.2019

Kabul tarihi: 29.11.2019

Özet

Amaç: Bölgemizde baş boyun tümörü olan hastaların sıklığını, cinsiyet ve yaşa göre dağılımlarını saptamak, Denizli iline başka illerden gelen hastaların miktarını öğrenmek ve bu hasta grubunun hastanemizde yatak kullanım oranlarına etkisini araştırarak gelecek yatırım planları için veri toplamaktır.

Gereç ve yöntem: 2007-2017 yılları arasında başvurup baş boyun bölgesinde tümör tanısı konulan ve takipleri Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan 1635 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, yaşadıkları şehir, primer tümörün yeri ve yatış sürelerine göre sınıflandırılmıştır. Tümör tanımları ICD-10 kod sistemine göre yapılmıştır. Bazı kodlar ulusal ve uluslararası istatistiklerle karşılaştırılabilmesi amacıyla birleştirilmiştir.

Bulgular: 2007-2017 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran 1635 hastanın 358'i kadın 1277'si erkektir. Baş-Boyun tümörü olarak tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğuna malign (1341) tümör tanısı konmuştur. Bölgemizde birinci sıklıkta larenks tümörleri görülmektedir. Bunu major tükürük bezi tümörleri izlemektedir.

Sonuç: Bu çalışmada Denizli bölgesindeki baş boyun tümörlerinin önemli bir kısmının durumu tespit edilmiş ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın yatak ve işgücü açısından kaynaklarının %25'inin bu hastalar için kullanıldığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Baş-boyun tümörleri, epidemiyoloji, sağlık ekonomisi.

Ezber A, Köroğlu M, Yıldız G, Fazıl Necdet Ardıç FN. Denizli bölgesinde baş-boyun tümörlerinin dağılımı ve klinik kaynak kullanımına etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:53-59.

Abstract

Purpose: The study aims to define the distribution of head neck tumors according to age and gender, to learn the number of patients living in cities other than Denizli, to investigate the effect of these patients on hospital stays and to collect data for future health investment plans.

Materials and methods: The records of the patients who were diagnosed as head and neck tumor and followed by the Otolaryngology department between 2007-2017 were investigated retrospectively. The patients were classified by age, gender, hometown, primary tumor, number of hospital stays. ICD 10 codes were used to classify the tumors. Some of them were combined to compare with national and international statistics.

Results: 1635 Patients (1277 males and 358 females) were diagnosed as head and neck tumors between 2007-2017 in Pamukkale University Hospital. Most of them have malign tumor (1341). The most frequent tumor site in our region was larynx and followed by salivary glands.

Conclusion: We determined the situation of a significant number of head and neck tumors in Denizli region and calculated that the Otolaryngology department used 25% of its human and bed resources for these patients.

Key words: Head and neck tumors, epidemiology, health economics.

Ezber A, Köroğlu M, Yıldız G, Fazıl Necdet Ardıç FN. The distribution of head and neck tumors in Denizli region and its effect on usage of clinic resources Pam Med J 2020;13:53-59.

Aslınur Ezber, Stajyer Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, e-posta: aezber15@posta.pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-6238-2751)

Melike Köroğlu, Stajyer Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, e-posta: mkoroglu15@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9194-5899)

Gizem Yıldız, Stajyer Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, e-posta: gizemyildiz8566@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3255-8338)

Fazıl Necdet Ardıç, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, e-posta: fnardic@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4230-3141) (Sorumlu Yazar)

Giriş

İnsanın sağlıklı bir yaşam sürmesi, hem sosyokültürel çevresi ile ilişkileri hem de çalışma hayatındaki devamlılığı açısından önemlidir. Kanser insan yaşamında önemli bir risk faktörüdür. Dünyada her yıl 18.000.000 yeni kanser hastasına tanı konmakta ve 9,5 milyon kanser hastası da ölmektedir. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde kanser en önemli ölüm nedenidir. Bu hastaların %4,9'unu baş boyun kanserleri oluşturmaktadır [1]. Dünyada kanser görülme hızı non-melanoma deri tümörleri hariç erkeklerde ortalama 100.000 de 204, kadınlarda 100.000 de 175 olarak hesaplanmıştır [2]. Bu oranlar ülkemizde 2014 verilerine göre erkeklerde 220 ve kadınlarda 156'dır [3].

Oral kavite, tükrük bezleri, burun ve paranasal sinüsler, farenks ve larenks tümörleri, baş-boyun tümörleri olarak sınıflandırılmaktadır. Baş-boyun kanserleri birçok faktörün etkisiyle oluşan, farklı ülkelerde farklı oranlarda gözlenebilen malignitelerdir. Tütün ve alkol kullanımı, cinsiyet, yaş, ırk, meslek, genetik yatkınlık, beslenme bozukluğu, radyasyona maruziyeti, kötü ağız hijyeni, kronik enfeksiyonlar, travma ve immün sistem bozuklukları önemli risk faktörleridir [4]. İnsidansı, morbidite ve mortalitesi açısından diğer tümörlere göre daha alt sıralarda yer alsa da yerleşim yerine göre anatomik ve işlevsel olarak önemli etkiler oluşturmakta ve hastanın yaşam kalitesinin önemli oranda düşürmektedirler.

Kanser hastaları bireysel olarak maddi ve manevi bir yaşam mücadelesi verirken, hem tedavi olanakları hem de ekonomik harcamalar açısından toplumun ortak kaynaklarına ihtiyaç duyar. Bu kaynakların planlaması merkezi otoritenin görevidir. Bu yüzden ülke çapında ve bölgesel istatistiklere ihtiyaç vardır. Ülkemizde 1983 yılından beri ülke çapında kanser kayıtlarının düzenli tutulması için uğraşılmaktadır. İlk aktif kayıt merkezi 1992 yılında İzmir'de kurulmuştur ve kayıt merkezlerinin sayısı artarak devam etmektedir [3].

Son 15 yılda sağlık sisteminin işleyişi değişmiştir. Kanser gibi tedavisi zor, uzun soluklu takip gerektiren ve sağlık sisteminde yük oluşturan hastalıklar belli merkezlerde toplanma eğilimine girmiştir. Denizli bölgesinde ortaya çıkan baş boyun kanserlerinin çok büyük

bir bölümü, tanı başka hastanede konmuş veya tedaviye başka bir ilde başlanmış olsa dahi eninde sonunda Pamukkale Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda kayıt altına girmektedir. Bu yüzden bu klinikten alınacak verilerin önemli ölçüde Denizli bölgesini yansıtaacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada amacımız, bölgemizde baş boyun tümörü olan hastaların sıklığını, cinsiyet ve yaşa göre dağılımlarını saptamak, Denizli iline başka illerden gelen hastaların miktarını öğrenmek ve bu hasta grubunun hastanemizde yatak kullanım oranlarına etkisini araştırarak gelecek yatırım planlarına yardımcı olmaktır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik kayıtları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Etik kurul izni Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul'undan alınmıştır (60116787-020/45983).

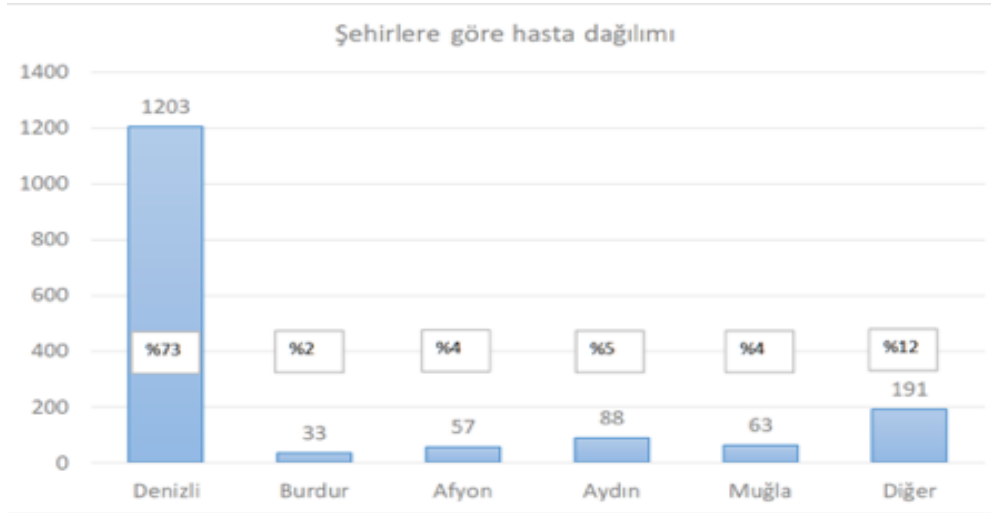
Hastanemize 2007-2017 yılları arasında başvurup Baş Boyun bölgesinde tümör tanısı konulan ve takipleri Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan 1635 hastanın kayıtları incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, yaşadıkları şehir, primer tümörün yeri ve yatış sürelerine göre sınıflandırılmıştır. Tümör tanımları ICD-10 kod sistemine göre yapılmıştır. Bazı kodlar ulusal ve uluslararası istatistiklerle karşılaştırılabilmesi amacıyla birleştirilmiştir (Burun ve paranasal sinüs; ağız ve damak ve farenks gibi)

Bütün parametrik değerlerin ortalaması ve standart sapması tablolar halinde düzenlenmiştir.

Bulgular

2007-2017 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 1635 hastanın 358'i kadın 1277'si erkektir. Hastaların yaş ortalaması 61,2 dir (2-91). Hastaların %73'ünün Denizli'den, %15'inin komşu illerden, %12'sinin daha uzak şehirlerden geldiği gözlemlendi (Şekil 1).

Hastaların dermografik verilere göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Kadınlarda en sık majör tükrük bezi tümörü, erkeklerde en sık larenks tümörü görülmüştür. En yüke yaş ortalaması tonsil tümöründe görülürken



Şekil 1. Hastaların yaşadıkları il sınırlarına göre dağılımı grafikte gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verilerinin dağılımı.

Primer	n	Cinsiyet	Ortalama± Std(Min-Max) yaş
Paranasal sinüsler	47	21K 26E	62,9±10,2(45-86)
Ağız , Damak ve farenks	98	39K 59E	50,8±21,0(10-86)
Paratroid bez	12	6K 6E	40,2±15,3(9-58)
Kranial komşuluklar	12	4K 8E	41,4±27,9(5-78)
Deri	30	7K 23E	66,8±14,2(38-93)
Dil ve Dil kökü	83	35K 48E	62±21(38-91)
Dudak	30	7K 23E	63,9±15,1(39-89)
Hipofarenks	6	4K 2E	62,3±10,7(46-72)
Larenks	749	43K 706E	65,03(20-91)
Lenf nodları	64	16K 48E	60,76±13,6(26-90)
Major tükürük bezleri	209	84K 125E	55,7±18,4(11-90)
Nazofarenks	32	15K 17E	59,56±14,2(22-86)
Özefagus	2	1K 1E	59±0
Tonsil	25	10K 15E	67,6±15,03(33-91)
Diğer ve sınırları belirsiz yerler	52	17K 35E	64,79±13,05(34-87)
Lipomatöz	9	3K 6E	59,6±14,4(38-78)
Orta kulak0	28	10K 18E	60,8±15,2(23-88)
Bağ dokusu ve yumusak doku	89	32K 57E	50±21,1(6-88)
Uzak Metastaz			
Over	2	2K 0E	40±4,2(37-43)
Meme	10	10K 0E	63,7±8,2(47-75)
Mide	5	0K 5E	58±9,8(47-73)
Kolon	2	1K 1E	67±1(66-68)
Kemik ve eklem kırırdağı	14	8K 6E	55,5±25,6(2-85)
Bronş ve akciğer	19	5K 14E	62,2±10,8(48-79)
Prostat	3	4E	73±8,7(62-80)

(67,6±15,03), en düşük yaş ortalaması paratroid tümörlerinde(40,2±15,3) saptanmıştır. Primer tümörler içerisinde lenf nodları, dil/dil kökü ve ösafagus en uzun yatış süresine sahiptir (Tablo 2). Boyuna metastaz yapan tümörler içerisinde ise Prostat ve Mide tümörleri en uzun yatışa sahiptir. Baş-Boyun tümörü olarak tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğuna malign (1341) tümör tanısı konmuştur.

Bölgemizde birinci sıklıkta larenks tümörleri görülmektedir. Bunu major tükürük bezi tümörleri izlemektedir (Tablo 3). Larenks tümörlerinin tamamı malignken, tükürük bezi tümörlerinin çoğunluğunun benign karakterde olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Hastaların ortalama yatış süreleri ve tanıları arasında ilişki.

Primer	n	Yatış gün	Malign	Benign
Lenf nodları	64	16,7	64	0
Dil ve Dil kökü	82	11,75	83	0
Ösafagus	2	12,45	2	0
Larenks	748	11,4	749	0
Dudak	30	10,2	30	0
Deri	30	9,6	30	0
Hipofarenks	6	9	6	0
Nazofarenks	32	8,8	32	0
Burun ve Paranasal sinüsler	47	6,7	47	0
Tonsil	25	7,5	25	0
Ağız, damak ve farenks	98	8,1	55	43
Major tükürük bezleri	209	4,9	80	129
Bağ dokusu ve yumusak doku	89	4,2	25	64
Paratroid bez	12	3,9	0	12
Orta kulak	28	5,7	-	28
Diğer ve sınırları belirsiz yerler	52	10	52	0
Kraniyal komşuluklar	12	11,4	12	0
Lipomatöz	9	3,8	0	9
Uzak Metastaz				
Prostat	4	15,8	4	0
Mide	5	14,1	5	0
Kemik ve eklem kırırdağı	14	9,7	9	5
Kolon	2	6,4	2	0
Meme	10	4,1	10	0
Bronş ve akciğer	19	3,8	19	0
Over	2	1,75	2	0

Tablo 3. Cinsiyete göre tümörlerin görülme sıklığı.

	Erkek	Kadın
	Primer	Primer
1	Larenks	Major tükrük bezleri
2	Major tükrük bezleri	Larenks
3	Ağız , Damak ve farenks	Ağız , Damak ve farenks
4	Bağ dokusu ve yumusak doku	Dil ve Dil kökü
5	Dil ve Dil kökü	Bağ dokusu ve yumusak doku
6	Lenf nodları	Paranasal sinüsler
7	Diğer ve sınırları belirsiz yerler	Diğer ve sınırları belirsiz yerler
8	Paranasal sinüsler	Lenf nodları
9	Deri	Nazofarenks
10	Dudak	
	Uzak Metastaz	Uzak Metastaz
1	Bronş ve akciğer	Meme
2	Prostat	Kemik ve eklem kırırdağı
3	Kemik ve eklem kırırdağı	Bronş ve akciğer
4	Mide	Over
5	Kolon	

Uzak metastaz olarak primer tümörün baş-boyun bölgesine yaptığı metastaz kastedilmektedir.

Tartışma

2007-2017 yılları arasında 1635 hasta baş boyun tümörü nedeniyle tedavi edilmiştir. Bunların 1343 tanesi malign tümördür. Bizim kliniğimizde en sık görülen tümör larenksin malign tümörüdür. Hastalarımızın %73'ü Denizli ve ilçelerinden başvururken, %15'i komşu illerden, %12'si ise daha uzak bölgelerden gelmektedir.

İstanbul'da en sık görülen tümörler arasında ilk sırayı deri (melanom dışı) tümörleri almıştır. Larenks tümörleri 2. sırada yer almaktadır [5]. Sırasıyla tiroid, dudak ve nazofarenks takip etmektedir. Kadınlarda ise sırasıyla tiroid, deri, dudak, nazofarenks ve göz en sık görülen tümörler olarak tespit edilmiştir. Denizli bölgesindeki kadın ve erkeklerde görülen tümörlerin sıklık sırası Tablo 3'de gösterilmiştir. Larenks tümörleri erkek/kadın oranı İstanbul'da 25,2 bulunmuştur, bizde ise bu oran 16,4'tür. Toplam baş boyun tümörlerinde erkek/kadın oranı 1,03 iken bizim çalışmamızda bu oran 3,37'dir [5]. Deri ve tiroid tümörlerinde oluşan bu farklılığın nedeni İstanbul çalışmasının patoloji merkezli, bizim çalışmamızın Kulak Burun Boğaz merkezli yapılmış olmasıdır. Diğer kliniklere primer tedavi için başvuran özellikle deri ve tiroid tümörleri çalışmamızda görünmemektedir.

Türkiye'de baş boyun kanserleri içinde en sık görülen kanser, larenks kanseridir ve baş boyun kanserleri daha çok erkeklerde görülmektedir. Türkiye'deki larenks kanseri insidans oranı %2,7 mortalite oranı %1,9, ağız boşluğu kanseri insidans oranı %1,7, mortalite oranı %1, nazofarenks kanseri insidans oranı %0,6, mortalite oranı %0,5 iken, hipofarenks kanserinde insidans %0,3 mortalite oranı %0,3 olarak bildirilmektedir [3]. Bizim çalışmamızda da baş boyun kanserlerindedeki en sık görülen kanser larenks kanseridir ve baş boyun kanserleri daha çok erkeklerde görülmüştür.

Dünya'da erkeklerde görülen en sık kanser türleri sırasıyla Akciğer, sindirim sistemi ve prostat olurken, oral kavite kanserleri 8., larenks kanserleri 11., diğer farenks kanserleri 14. sıradadır. Kadınlarda ise en sık görülen kanserler meme, sindirim sistemi ve serviks olurken, oral kavite kanserleri 13. sırada görülmektedir [6]. Dünya'da ve Türkiye'de baş boyun kanserlerinin insidans hızları Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Baş ve boyun kanserlerinin içerisinde dünya'da en sık görülen alt tür, tüm kanserler içinde %2,1 pay ile oral kavite ve dudak kanserleri iken yurdumuzda en sık görülen alt tür ise tüm kanserler içerisinde %1,9 pay ile larenks kanseridir. Hastalık erkeklerde kadınlara göre

Tablo 4. Çeşitli baş boyun kanseri tipleri insidans hızları Türkiye ve Dünya karşılaştırılması.

	2018 Globalscan [2].		2014 Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [3].	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Dudak ve Oral Kavite	5,8	2,3	7	2,8
Tükrük bezleri	0,7	0,5	0,5	0,4
Nazofarenks	2,2	0,8	1,2	0,4
Orofarenks	1,8	0,4	1,2	0,4
Hipofarenks	1,6	0,3	0,3	0,2
Larenks	3,6	0,5	6,2	0,5
Ösafagus	9,3	3,5	2	1
Beyin sinir sistemi	3,9	3,1	5,2	4,1
Troid	1,5	4,7	5,5	20,7
Lenfoma	7,8	5,5	9	6,2

Farklı gruplamalar nedeniyle bazı gruplar birleştirilmiştir. Bu yüzden sayılar yaklaşık olabilir.

daha sık görülür. Dünya genelinde erkek/kadın oranı 3/1, ülkemizde ise 4,4/1'dir [2, 3].

2013 yılında Sivas Numune Hastanesi'nde 82 hasta üzerinde yapılan çalışmada en genç hastaların nazofarenks, parahipofarenks ve paranazal sinüs tümörü olan hastalar olduğu bildirilmiştir [7]. Bizim çalışmamızda paratiroid ve beyin tümörleri(Baş boyun uzanımı olan) en genç hasta grubu olarak saptanmıştır.

The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) yaptığı çalışmada kanser hastalığının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında harcanan paranın 88,8 milyar dolar olarak hesaplamıştır. Bu paranın %35'i yatarak tedavi masraflarına aittir [8]. Ülkemizde ne yazık ki bu tür kapsamlı çalışma yapılmamıştır. Ama tahminen yıllık kanser tedavi masrafları 2,3 milyar Euro civarındadır [9]. Pamukkale Üniversitesi'ne başvuran hastalar ortalama 8,47 gün yatarak tedavi görmüşlerdir. Toplam tahsis edilen yatak gün sayısı 13.865'dir. Onbeş yataklı bir klinik olduğumuz düşünülürse 10 yılda kliniğimizin yatak kaynaklarının %25'i baş boyun tümürlü hastalara tahsis edilmiştir. Bu hesaba onkoloji yatışları, bakım yatışları dahil değildir.

Kanser istatistiklerine göre Amerika'da 1991 yılından beri kanserden ölümler azalmaktadır. Fakat sosyoekonomik şartlar bu düşüşün toplumun bütün kesimlerine eşit olarak dağılmasını engellemektedir [10]. Daha iyi teşhis

ve tedavi olanakları yaygınlaştıkça toplumun bütün kesimleri bu iyi gidişten yararlanacaktır. Tabi ki bu şart ancak sosyal güvenlik sisteminin yatırımları ile sağlanabilir. Bu yatırımların doğru ve yerinde yapılabilmesi için de istatistiklerin yapılması ve yayınlanması önemli bir altyapı oluşturur.

Çalışmanın sınırlılıklarından biri sadece Kulak Burun Boğaz kliniği kayıtlarından yararlanılması bu yüzden deri ve tiroid tümörlerinin istatistik dışı kalmasıdır. İkinci unsur hastaların maliyet unsurlarının değerlendirmeye alınmamasıdır. Sadece yatak kullanımı ve insan kaynakları açısından değerlendirmiştir. Diğer bir konu ülkemizde sağlık ekonomisi çalışmalarının baş boyun tümörlerine henüz odaklanmamış olmasıdır. Bu yüzden bölgesel ve ulusal düzeyde kaynak kullanımı karşılaştırması yapmak mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada Denizli bölgesindeki baş boyun tümörlerinin durumu tespit edilmiş ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın yatak ve işgücü açısından kaynaklarının %25'ini bu hastalar için kullandığını görülmüştür. Bu durumun insan gücü eğitimini ve yatırımları yönlendirebilmesi için öncelikle karşılaştırma yapılabilecek bölgesel ve ulusal düzeyde konularına göre ayrılmış epidemiyolojik ve ekonomik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu şekilde sağlık alanında daha iyi planlama yapılabilecektir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
2. International agency for research on cancer, GLOBOCAN 2018 accessed via Global Cancer Observatory.
3. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser istatistikleri 2014. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR_uzuuun.pdf
4. Economopoulou P, Psyri A. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of squamous cell tumours. In Licitra L, Karamousiz MV(eds), *Head and Neck Cancers: essentials for clinicians*. <https://oncologypro.esmo.org/content/download/113133/1971849/file/2017-ESMO-Essentials-for-Clinicians-Head-Neck-Cancers-Chapter-1.pdf>
5. Başak K, Sağlam Y, Yıldız AG, et al. Profile of head and neck cancers in Dr. Lütfi Kırdar Kartal Educational and Research Hospital. *Turk Patoloji Derg* 2015;31:119-25. <http://dx.doi.org/10.5146/tjpath.2014.01294>
6. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide the global burden of cancer-IARC Publications. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/4096/8d2ac4c0f150ba45bf63edb930660cfbed158484.pdf
7. Atasever Akkaş E, Yücel B, Kılıçkap S, Akgül Babacan N, Altuntaş E. Baş boyun kanserli hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2013;35:75-66. <http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.1744>
8. American Cancer Society. *Cancer facts and figures-2015*. Atlanta: American Cancer Society, 2015. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2015/cancer-facts-and-figures-2015.pdf>
9. Karacan R, Kılıçkan Z. Türkiye'de kanser hastalığının bütçeye getirdiği yük bakımından tarama ve tedavi edici sağlık harcamalarının karşılaştırılması. *Finans Politik & Ekonomik Yorumlar* 2016;53:45-52.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21551>

Etik kurul izni, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul'undan alınmıştır (60116787-020/45983).

Effects of childbirth preparation education on the preference of mode of delivery in pregnant nulliparous women

Nullipar gebe kadınlarda doğuma hazırlık eğitiminin doğum şekli tercihi üzerine etkisi

Mehmet Sipahi

Gönderilme tarihi: 29.07.2019

Kabul tarihi: 25.11.2019

Abstract

Purpose: To examine the effects of prenatal education on the preference of mode of delivery in pregnant nulliparous women.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional study included 824 pregnant nulliparous women who gave their first birth between May 2017-May 2018 in the Giresun University Gynecology and Obstetrics and Child Diseases Training and Research Hospital. Among the women (n=752) included in the study, 397 participated in the childbirth preparation education at least once. Childbirth preparation education is planned for 4 weeks with a total of 8 hours. The trainings were given by midwives who had the certificate of childbirth preparation education to all pregnant women who complete 20th gestational week. While the women who had regular follow-ups (at least 4) in the study center, had healthy singleton pregnancy, and gave birth between 34-42 weeks of gestation were included, 2 pregnant who had stillbirth, 33 pregnant who had cesarean delivery due to breech presentation, 20 pregnant who underwent cesarean due to macrosomia, and 17 patients who did not attend regular follow-ups were excluded. The remaining 752 nulliparous pregnant women made up the cohort.

Results: The mean age of the women (n=752) was 25.73±4.66 years and their mean birth time was 39.02±1.49 weeks. The mean birth weight was 3259.28±418.05 g and 51.5% (n=387) of the women gave birth to a boy. Of the women, 439 (58.4%) gave birth vaginally and 313 (41.6%) gave birth by cesarean section. There was no significant difference between the women gave birth by vaginal route and cesarean section regarding the rate of participation in the childbirth preparation education (52.6% vs. 53.0%, p=0.910). Moreover, the rate of cesarean section was also lower than vaginal delivery (31.9% vs 68.1%) in the women who completed the prenatal education and had certificate (n=72) but the difference was not significant (p=0.080).

Conclusion: There was no significant effect of childbirth preparation education on the delivery route of nulliparous pregnant women.

Key words: Childbirth preparation education, nulliparity, type of delivery, vaginal birth, cesarean section.

Sipahi M. Effects of childbirth preparation education on the preference of mode of delivery in pregnant nulliparous women. Pam Med J 2020;13:61-67.

Özet

Amaç: Doğuma hazırlık eğitiminin nullipar gebe kadınlarda doğum tercihi üzerine olan etkisini incelemek.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışma Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mayıs 2017-Mayıs 2018 arasında ilk doğumlarını yapan 824 gebe nullipar kadını içermektedir. Çalışmaya katılan (n=752) gebelerden 397'si en az bir kez doğuma hazırlık eğitimine katılmıştır. Doğuma hazırlık eğitimi toplam 8 saat sürecek şekilde 4 hafta olarak planlanmıştır. Eğitimler, 20. gebelik haftasını tamamlayan tüm gebelere doğuma hazırlık eğitimi sertifikası olan ebeler tarafından verildi. Çalışma merkezinde düzenli takibe (en az 4) gelenler, sağlıklı tekil gebeliği olanlar ve 34-42 hafta arasında doğum yapmış olan kadınlar çalışmaya dahil edilirken, ölü doğum yapan 2 gebe, makat geliş nedeniyle sezaryene alınan 33 gebe, makrozomi nedeniyle sezaryenle doğurtulan 20 gebe ve obstetrik takipleri düzenli olmayan 17 gebe çalışma dışı bırakıldı. Kalan 752 nullipar gebe, örneklem grubu olarak incelendi.

Bulgular: Kadınların (n=752) yaş ortalaması 25,73±4,66 yıl, ortalama gebelik haftası 39,02±1,49 idi. Ortalama doğum ağırlığı 3259,28±418,05 gr saptandı ve doğumların %51,5'i (n=387) erkekti. Kadınların 439'u (%58,4) vajinal, 313'ü (%41,6) sezaryen ile doğum yaptı. Vajinal yolla doğum yapan kadınlar ile sezaryenle doğum yapanlar arasında, doğuma hazırlık sınıflarına katılım oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı (%52,6-%53,0, p=0,910). Ayrıca, doğuma hazırlık eğitimi tamamlayan ve sertifika alan kadınlarda (n=72) sezaryen oranı, normal doğumdan daha düşük (%31,9-%68,1) olmakla beraber anlamlı fark saptanmadı (p=0,080).

Sonuç: Doğuma hazırlık eğitiminin doğum şekli üzerine belirleyici bir etkisi gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Doğuma hazırlık eğitimi, nulliparite, doğum şekli, normal doğum, sezaryen.

Sipahi M. Nullipar gebe kadınlarda doğuma hazırlık eğitiminin doğum şekli üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:61-67.

Introduction

Vaginal delivery has been the most preferred method of childbirth from past to present as it is a physiological and expected process. Cesarean section is recommended in the presence of an emergency situation where vaginal delivery may put the life of mother or baby at risk [1]. Although the World Health Organization recommends the rate of cesarean section to be around 15% [2], this rate, today, has increased due to the idea of a safer birth process. However; uterine rupture, miscarriages, and maternal and fetal morbidity and mortality are increased as a result of cesarean section performed more than necessary except for medical necessity [3]. Main reasons for women to prefer cesarean section include fear of pain [4, 5], concern about not being able to give vaginal birth, safety of fetus [6], desire to return to sexual activity more quickly [7], and predetermining the date of birth [8]. Nevertheless, decision on mode of delivery is a dynamic process throughout the pregnancy period. It has been reported that almost all pregnant women (90.5%) prefer to undergo vaginal delivery in the first months of pregnancy; however, one-thirds of women (two-fifths of nulliparous women) are observed to have cesarean section according to the evaluation of childbirths [9]. Therefore, both pregnant woman and her partner need to take prenatal education in this dynamic period in order them to obtain adequate knowledge and skills concerning reproductive health, pregnancy, delivery, and neonatal care. Trainings in reducing the fear of childbirth have the effect of the woman's awareness of her own body, turning to conscious behaviors, feeling positive emotions and improving self-confidence as well as improving the birth process and results in a positive way [10, 11].

Prenatal education, which has begun to be routinely implemented as of early 20th century [12], began in 1960s in Turkey and the first childbirth education classes were opened in 1980 [13]. Childbirth preparation education have become widespread in order to increase mother-friendly practices initiated by the Ministry of Health to reduce cesarean rates and support vaginal birth. The topics that prenatal education focuses on can be listed under the following headings [14]: 1) A healthy pregnancy period (adaptation to pregnancy, physiological changes in the body, personal

care during pregnancy, clinical examinations during pregnancy, potential problems, and exercises recommended during pregnancy), 2) Informing about labor and techniques for coping with labor pain, 3) Importance of breast milk and breastfeeding techniques, 4) Neonatal care, 5) Lactation period and the methods of family planning. Although Lamaze method is the most popular approach from a philosophical point of view, today a natural birth model is adopted which is a result of mixed philosophy.

The studies about antenatal education are limited in number and have yielded conflicting outcomes. Although there are studies showing that childbirth preparation education increases vaginal birth rates [15, 16], there are also studies that do not support this data [17, 18].

The present study aimed to investigate the effects of prenatal education on the preference of mode of delivery in pregnant nulliparous women.

Materials and methods

The study was designed as a retrospective cross-sectional study. The study sample consisted of 824 nulliparous women, who gave their first birth between May 2017 and May 2018 in the Republic of Turkey Ministry of Health Giresun University Gynecology and Obstetrics and Child Diseases Training and Research Hospital. Data were retrieved from the electronic hospital files and the records of childbirth education classes. The study inclusion criteria were having regular follow-ups (at least 4) in the study center, having healthy singleton pregnancy, and giving birth between 34 and 42 weeks of gestation. Women who gave birth to a stillborn baby, had a breech presentation, had a macrosomia birth, and had their periodic perinatal examinations in a different healthcare center or had inadequate perinatal examinations were excluded. Accordingly, 72 women were excluded in total; 2 were for giving birth to a stillborn baby, 33 were for having a breech presentation, 20 were for having cesarean section due to macrosomia, and 17 were for having periodic examinations in a different healthcare center or having inadequate perinatal examinations. The remaining 752 nulliparous women were included in the analysis.

Childbirth preparation education is planned for 4 weeks with a total of 8 hours in an equipped

childbirth preparation class. The trainings were given by midwives who had the certificate of childbirth preparation education to all pregnant women who complete 20th gestational week, and optional partner participation was also provided. A mixed program content consisting of active birth philosophy, hypnobirthing philosophy and Lamaze philosophy was used. The topics that childbirth preparation education focuses on can be listed under the following headings; 1) Anatomy and physiology of reproductive organs, pregnancy controls and possible risk situations, 2) Preparation for birth, symptoms of birth, stages of birth and methods of coping with pain, 3) Characteristics and benefits of breast milk, correct breastfeeding and duration of breastfeeding, newborn care, 4) puerperium and birth control methods.

Among the women (n=752) included in the study, 397 participated in the childbirth preparation education at least once and 72 of them completed the prenatal education and had a certificate.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 17.0 for Windows program was used for statistical analyses. Descriptive statistics were expressed as numbers and percentages for categorical variables and as mean and standard deviation for numerical variables. Normality of data was evaluated using Shapiro-Wilks test. In addition to descriptive statistics, Chi-square test and independent t-test were used to evaluate quantitative parameters. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Sample size

Accepting that the overall rate of cesarean section was 45% and assuming that this rate could be reduced to 30% via prenatal education (through childbirth preparation education), the sample size was calculated to be 324 pregnant women with a power of 80% at an alpha level of 0.05.

Approval of the ethics committee

The approval for this retrospective study was obtained from the Clinical Researches Ethics Committee of Giresun University (KAEK-72/2018).

Results

The mean age of the women (n=752) included in the study was 25.73 ± 4.66 year and their mean gestational week was 39.02 ± 1.49 . The mean birth weight was 3259.28 ± 418.05 g and 51.5% (n=387) of the women gave birth to a boy. The number of women attending the childbirth preparation education for at least once throughout the pregnancy period was 397 (52.8%).

Of the women, 439 (58.4%) gave birth vaginally and 313 (41.6%) gave birth by cesarean section. The leading cause of cesarean sections was abnormal labor progress (47.3%, n=148) followed by fetal stress (31.3%, n=98), head and pelvis disproportion (20.4%, n=64), and anxiety (1%, n=3).

Distribution of the study parameters according to the mode of delivery of women is presented in Table 1. Maternal age and birth weight were significantly higher in the women giving birth by cesarean section as compared with those giving birth vaginally ($p=0.009$ and $p<0.001$, respectively).

Among the women (n=752) included in the study, 397 participated in the childbirth preparation education at least once. Although the rates of vaginal delivery were higher both in the women who participated and not participated in the childbirth preparation education compared with the rate of cesarean section, the difference was not statistically significant ($p=0.910$) (Table 2).

Nulliparous women (n=72) who completed the prenatal education and had a certificate were compared with those (n=680) who never participated in the childbirth preparation education or did not complete the prenatal education and the results are presented in Table 3. Accordingly, although the rate of cesarean section was lower in those who completed the prenatal education, the difference was not statistically significant ($p=0.080$).

Among three women who gave birth by cesarean section due to anxiety, one completed prenatal education program, one participated in the childbirth preparation education just for one lesson, and one never attended the childbirth preparation education.

Table 1. Comparison of parametric data according to the mode of delivery.

	Mode of Delivery		p value
	Vaginal	Cesarean Section	
Sex of a baby, n (%)			
Girls	215 (49.0)	150 (47.9)	0.824
Boys	224 (51.0)	163 (52.1)	
Birth weight, g, mean±SD	3225±413	3306±421	0.009
Birth week, mean±SD	39.03±1.5	39.01±1.4	0.848
Age of women, year, mean±SD	24.91±4.1	26.87±5.2	<0.001
Number of antenatal follow-up, mean±SD	1.24±1.5	1.18±1.3	0.541

SD, standard deviation.

Table 2. Mode of delivery in the women participated and not participated in the childbirth preparation education.

	Mode of Delivery		Total (n)
	Vaginal	Cesarean Section	
	n (%)	n (%)	
Participating in the childbirth preparation education	231 (58.2)	166 (41.8)	397
Not participating in the childbirth preparation education	208 (58.6)	147 (41.4)	355

Pearson Chi-square, $p=0.910$

Table 3. Mode of delivery in the women having and not having prenatal education certificate.

	Mode of Delivery		Total (n)
	Vaginal	Cesarean Section	
	n (%)	n (%)	
Having prenatal education certificate	49 (68.1)	23 (31.9)	72
Not having prenatal education certificate	390 (57.4)	290 (42.6)	680

Pearson Chi-square, $p=0.080$

Discussion

In the present study which investigated the effects of prenatal education on mode of delivery of the nulliparous women, the rate of cesarean section was found to be lower in the women who attended to the childbirth preparation education and had prenatal education certificate as compared with the women who neither attended to the childbirth preparation education nor had prenatal education certificate, although the difference was not statistically significant.

Knowledge and expectations of women concerning childbirth can be quite different. These differences play a basic role in determining the preferences of women for mode of delivery. In addition, partner, family, friends, and economic status of a woman as well as health care workers and other environmental factors affect the preferences of women for mode of delivery [5, 15, 19]. For this reason, prenatal education comes into prominence to identify the main expectations of women about childbirth, to enhance their knowledge, to correct what they

know wrong, and ensure their participation in the decision-making process related to mode of delivery. Even if the preparation for childbirth education has been taken, the characteristics of hospital in which the child is born and the expectations of the pregnant woman have an effect on the mode of delivery. Yılmaz Esencan et al. [20] showed that cesarean section rates were higher in those who delivered in private hospitals comparing to state hospitals (68,9% vs 31,1%, $p < 0.01$).

The studies about antenatal education are limited in number and have yielded conflicting outcomes. Although there are studies showing that childbirth preparation education increases vaginal birth rates [15, 16], there are also studies that do not support this data [17, 18]. In a study investigated 1,193 pregnant nulliparous women in two groups as having and not having antenatal education, the rate of hospital admittance during active labor was higher among those having education (relative risk [RR]: 1.45, 95% confidence interval [CI]: 1.26–1.65, $p < 0.01$) and their need for epidural anesthesia was lower during labor (RR: 0.99, 95% CI: 0.73–0.97, $p < 0.01$). The rate of cesarean section was found to be similar between the groups [21]. In another study, 200 low-risk pregnant nulliparous women were investigated in two groups as receiving and not receiving antenatal education and the rate of vaginal delivery was found to be 97% in the educated group and 90% in the uneducated group ($p = 0.044$) [22]. In another study comparing 197 nulliparous women having prenatal education or not, no statistically significant difference was determined between the groups in terms of mode of delivery and pain scores, whereas the need for epidural anesthesia was observed to be higher in the educated group (50% vs. 41%, $p = 0.05$) [23]. In a prospective observational study, 616 nulliparous women were dichotomized as receiving and not receiving antenatal education and the rate of vaginal delivery was found to be 55.8% in those receiving education while it was 75.6% in those not receiving education ($p = 0.030$) [24]. In the present study, attending to the childbirth preparation education had no impact on the preferences of women for mode of delivery; however, the rate of vaginal delivery was higher in the nulliparous women who had a prenatal education certificate; with

no statistically significant difference between the groups. Studies investigating the effect of antenatal education on anxiety and reporting favorable outcomes have determined that prenatal education has no effect on the mode of delivery [24-26]. Similarly, in this study, among three women who gave birth by cesarean section due to anxiety, one completed prenatal education program, one participated in the childbirth preparation education just for one lesson, and one never attended the childbirth preparation education.

Pregnancy- and labor-related complications increase with maternal age [27]. Therefore, the rate of cesarean section also increases with age [28]. In the present study, maternal age and birth weight were higher in nulliparous women giving birth by cesarean section as compared with the women giving birth vaginally ($p = 0.009$ and $p < 0.001$, respectively). Today, postponing pregnancy to a later age thereby results in an increase in the rate of cesarean section [29].

In conclusion, although there is no significant effect of childbirth preparation education on the mode of delivery, it can be considered that birth preference will be positively affected by increasing participation to the prenatal education and adopting a training program that supports vaginal delivery.

Limitation

The main limitation of the present study is not designing a questionnaire to evaluate additional conditions of women, such as anxiety level, pain, breastfeeding and socioeconomic status. Other limitations of the study are the use of single center data and a retrospective study design.

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

References

1. Gao Y, Xue Q, Chen G, Stone P, Zhao M, Chen Q. An analysis of the indications for cesarean section in a teaching hospital in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:414-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.009>
2. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gulmezoglu AM. WHO statement on Caesarean section rates. *BJOG* 2016;123:667-670. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13526>

3. Hyde MJ, Mostyn A, Modi N, Kemp PR. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2012;87:229-243. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2011.00195>
4. Sercekus P, Okumus H. Fears associated with childbirth among nulliparous women in Turkey. *Midwifery* 2009;25:155-162. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2007.02.005>
5. Coşar F, Demirci N. Lamaze felsefesine dayalı doğuma hazırlık eğitiminin doğum algısı ve doğuma uyum sürecine etkisi. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2012;3:18-30.
6. Yılmaz SD, Bal MD, Beji NK, Uludag S. Women's preferences of method of delivery and influencing factors. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:683-689. <https://doi.org/10.5812/ircmj.11532>
7. Torloni MR, Betran AP, Montilla P, et al. Do Italian women prefer cesarean section? Results from a survey on mode of delivery preferences. *BMC pregnancy and childbirth* 2013;13:78. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-78>
8. Pang MW, Lee TS, Leung AK, Leung TY, Lau TK, Leung TN. A longitudinal observational study of preference for elective caesarean section among nulliparous Hong Kong Chinese women. *BJOG* 2007;114:623-629. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01267>
9. Dweik D, Girasek E, Meszaros G, Toreki A, Kereszturi A, Pal A. Non-medical determinants of cesarean section in a medically dominated maternity system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:1025-1033. <https://doi.org/10.1111/aogs.12466>
10. Karaçam Z, Akyüz EÖ, Karaçam Z, Akyüz E. Doğum eyleminde verilen destekleyici bakım ve ebe/hemşirenin rolü. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2011;19:45-53.
11. Elmas S, Saruhan A, Yeyğel Ç. Doğum öncesi eğitim modelleri eşliğinde doğal doğum. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;20:299-303.
12. Moos MK. Prenatal care: limitations and opportunities. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35:278-285. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00039>
13. Okumuş H, Yenil K, Ozan YD, Öztürk E. Ülkemizde doğuma hazırlık sınıflarına ilişkin yapılan bilimsel çalışmalar: Literatür derlemesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Obstetric-Women's Health and Diseases Nursing-Special Topics* 2015;1:16-24.
14. Doğum öncesi bakım yönetim rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Available at: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/466>. Accessed 2014.
15. Mete S, Çiçek Ö, Aluş Tokat M, Çamlıbel M, Uludağ E. Doğuma hazırlık sınıflarının doğum korkusu, doğum tercihi ve doğuma hazır oluşuğa etkisi. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri* 2017;9:201-206
16. Serçekuş P, Başkale H. Effects of antenatal education on fear of childbirth, maternal self-efficacy and parental attachment. *Midwifery* 2016;34:166-172. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2015.11.016>
17. Gagnon AJ, Sandall J. Individual or group antenatal education for childbirth or parenthood, or both. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002869.pub2>
18. Walker DS, Visger JM, Rossie D. Contemporary childbirth education models. *J Midwifery Womens Health* 2009;54:469-476. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.02.013>
19. Amyx M, Gibbons L, Xiong X, et al. Sources of influence on pregnant women's preferred mode of delivery in Buenos Aires, Argentina. *Birth* 2018;45:71-78. <https://doi.org/10.1111/birt.12307>
20. Esencan TY, Karabulut Ö, Yıldırım AD, et al. Doğuma hazırlık eğitimi alan gebelerin doğum şekli, ilk emzirme zamanı ve ten tene temas tercihleri. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2018;26:31-43.
21. Maimburg RD, Vaeth M, Durr J, Hvidman L, Olsen J. Randomised trial of structured antenatal training sessions to improve the birth process. *BJOG* 2010;117:921-928. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02584>
22. Mehdizadeh A, Roosta F, Chaichian S, Alaghebandan R. Evaluation of the impact of birth preparation courses on the health of the mother and the newborn. *Am J Perinatol* 2005;22:7-9. <https://doi.org/10.1055/s-2004-837738>
23. Fabian HM, Radestad IJ, Waldenstrom U. Childbirth and parenthood education classes in Sweden. Women's opinion and possible outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:436-443. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00732>
24. Artieta-Pinedo I, Paz-Pascual C, Grandes G, et al. The benefits of antenatal education for the childbirth process in Spain. *Nurs Res* 2010;59:194-202. <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3181dbbb4e>
25. Escott D, Slade P, Spiby H, Fraser RB. Preliminary evaluation of a coping strategy enhancement method of preparation for labour. *Midwifery* 2005;21:278-291. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2004.12.009>
26. Ferguson S, Davis D, Browne J. Does antenatal education affect labour and birth? A structured review of the literature. *Women Birth* 2013;26:5-8. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2012.09.003>
27. Herstad L, Klungsoyr K, Skjaerven R, et al. Elective cesarean section or not? Maternal age and risk of adverse outcomes at term: a population-based registry study of low-risk primiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:230. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1028-3>

28. Herstad L, Klungsoyr K, Skjaerven R, et al. Maternal age and elective cesarean section in a low-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:816-823. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01405>
29. Nagy S. Changing trends and indications for cesarean section in the last few decades. *Orv Hetil* 2014;155:1140-1146. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29931>

Onkoloji hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları

The status of oncology patients about using complementary and alternative treatment methods

Metin Deniz Karakoç

Gönderilme tarihi:31.10.2019

Kabul tarihi:04.12.2019

Özet

Amaç: Çalışma, kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri (TAT) kullanma durumlarının saptanması ve olası risklere ışık tutulması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Araştırmaya katılmayı kabul eden 260 gönüllü hastaya 20 soruluk bir anket, yüz yüze görüşme yoluyla uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Bulgular: Şehir merkezlerinde yaşayan hastalarda TAT kullanımının kırsal bölgelerde yaşayanlara göre önemli ölçüde fazla olduğu ($p=0,01$) saptandı. Araştırmada hastaların %31,5'inin medikal tedavi sürecinde TAT yöntemlerine başvurduğu belirlendi. Bu hastaların %95,1'inin bitkisel ürünler, %3,7'sinin biyorezonans ve %1,2'sinin homeopati yöntemlerini kullandığı saptandı. Araştırmada TAT yöntemi kullanan katılımcıların %14,8'inin iki ayrı TAT yöntemini birden kullandığı tespit edildi. TAT yöntemlerinden bitkisel ürünleri tercih eden hastaların toplam 17 farklı bitki kullandığı saptandı. Araştırmada çörek otunun (*Nigella sativa* L.) hastalarca en fazla tercih edilen bitkisel ürün olduğu belirlendi. Prostat kanserli hastaların diğer hastalara göre TAT yöntemlerine daha fazla başvurduğu saptandı ($p<0,05$). Katılımcıların tanı konulması üzerinden zaman geçtikçe TAT yöntemlerini kullanmalarının anlamlı derecede arttığı saptandı ($p<0,01$). Katılımcılar içerisinde kanser haricindeki komorbiditeler için ilaç kullananların oranının %36,9 olduğu belirlendi. Bu hastalarda ilginç olarak kanser dışında başka bir rahatsızlığı bulunmayanlara göre TAT kullanımının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$).

Sonuç: Çalışmada, hastaların çeşitli TAT yöntemlerini çok sık ve bilinçsizce kullandığı belirlendi. Hastaların, bu yöntemlerin sağlıklarına olan potansiyel zararları hakkında daha ayrıntılı olarak bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi, ilaç etkileşimleri, kanser, onkoloji .

Karakoç MD. Onkoloji hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. Pam Tıp Derg 2020;13:69-80.

Abstract

Purpose: The aim of the study was to determine the use of complementary and alternative treatment methods (CAM) of cancer patients and to shed light on possible risks.

Materials and methods: A questionnaire with 20 questions was administered through face-to-face interviews to 260 volunteer patients who agreed to participate the study. Descriptive statistics and chi-square test (χ^2) were used to evaluate the data.

Results: The use of CAM was significantly higher in patients living in urban compared to rural areas ($p=0,01$). It was determined 31.5% of the patients use the CAM methods during the medical treatment. It was found 95.1% of these patients used herbal products, 3.7% used bioresonance and 1.2% used homeopathy. It was found 14.8% of the participants using CAM methods used two different CAM methods concurrently. It was found the patients who preferred herbal products were used 17 different plants. In the study, it was determined love-in-a-mist (*Nigella sativa* L.) was the most preferred herbal product by patients. It was determined patients diagnosed with prostate cancer were more likely to use CAM methods than other patients ($p<0,05$). It was found the use of CAM methods increased significantly as the time passes after diagnosis ($p<0,01$). It was determined 36.9% of the participants have to use drugs for non-cancer comorbidities. Interestingly, the use of CAM was significantly higher in these patients compared to participants without any other non-cancer comorbidities ($p<0,01$).

Conclusion: In the study, it was determined the patients used various CAM methods very often and ignorantly. Patients should be informed more detailed about the potential harm to their health of these methods.

Key words: Complementary and alternative treatment, drug interactions, cancer, oncology.

Karakoç MD. The status of oncology patients about using complementary and alternative treatment methods. Pam Med J 2020;13:69-80.

Giriş

Son yıllarda kanser tedavisinde birçok ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, hastalığı yenme oranının düşük olması, verilen tıbbi tedavinin iyileşmeye yetmeyeceği endişesi veya yan etkilere bağlı şikayetleri azaltmak gibi çeşitli nedenlerle hastaların modern tıp yöntemleri dışında başka tedavi yöntemlerine de sıklıkla başvurduğu bilinmektedir [1, 2]. Genel adı ile tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri (TAT) olarak adlandırılan bu yöntemlerden tamamlayıcı tedavi; yaşam kalitesini arttırmak, hastanın şikayetlerini ve ilaçlara bağlı yan etkileri azaltmak maksadı ile uygulanan tedavileri kapsar. Alternatif tedavi ise modern tıbbi uygulamalar yerine yapılan, etkinliği bilimsel olarak henüz kanıtlanmamış tedavilerdir [3]. Geleneksel Çin Tıbbı, dini ritüeller, meditasyon, bitkiler, gıda takviyeleri, aromaterapi, masaj, homeopati, akupunktur ve biyorezonans gibi pek çok uygulama TAT sınıfına girmektedir [4]. Yapılan araştırmalarda hastaların kanseri yenmek, yan etkilerle mücadele etmek, immün sistemi güçlendirmek, fiziksel ve manevi rahatlık sağlama, son bir "umut" veya tedavi için "her yolu" denediğinden emin olmak gibi çeşitli amaçlarla, genellikle zararsız yöntemler olarak düşündükleri TAT yöntemlerine yöneldikleri bildirilmiştir [1, 5, 6].

Kanser hastaları arasında Avrupa ülkelerini kapsayan bir çalışmada, TAT kullanım oranlarının %14,8 ile %73,1 arasında değiştiği, ortalamasının ise %35,9 olduğu bildirilmiştir [7]. Yurdumuzda yapılan bir literatür taramasında ise TAT kullanım oranının %22 ile %84 arasında değiştiği, ortalamasının ise %46,2 olduğu bildirilmiştir [8]. Avrupa ve ABD'de en sık başvurulan TAT yöntemleri bitkisel ürünler, homeopati, vitamin ve mineraller, dini terapiler ve gevşeme (relaksasyon) metodlarıdır [5, 7]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bitkisel ürünler ve dini yaklaşımların en yaygın uygulamalar olduğu görülmektedir [9, 10].

Günümüzde modern tıpta kullanılan pek çok ilaç, bitkisel kökenli hammaddelerin doğal veya sentetik türevleridirler. Ancak bu bitkisel ürünlerin ilaç olarak adlandırılabilmesi için doz, etkinlik, yapı, saflık gibi birçok kriter bakımından standardize edilmeleri gerekmektedir. Cinsiyet, ırk, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimler, organ yetmezlikleri ve malignitenin türü başta olmak üzere pek çok faktörün uygulanan

TAT yönteminin etkinliğini değiştirmesi mümkündür. Diğer taraftan en sık kullanılan TAT yöntemlerinden biri olan bitkisel ürünlerde hasat zamanı, hasat yöntemi, kurutma metodu, bitkinin hangi parçası olduğu (kök, kabuk, vb.), saklama (depolama) şekli, üzerindeki zirai ilaç kalıntıları, ağır metaller, mantarlar ve toksinler (afلاتoksin, okratoksin, vb.) bitkisel ürünlerin etkinliğini ve kullanım güvenliğini etkileyen önemli faktörlerdir [11]. Bitkisel menşeli ürünlerin farmakolojik etkileri bir yana; standardize edilmemiş, hangi koşullarda yetiştirildiği, hasat edildiği ve depolandığından emin olunamayan bu ürünlerdeki yukarıda sayılan biyolojik ve kimyasal kirlenmelerin varlığı da, hasta sağlığı açısından ayrı bir risk teşkil etmektedir.

Kanser dışındaki diğer kronik rahatsızlıklar (hipertansiyon, diyabet, vb.) için ilaç kullanmak zorunda olan hastalarda antineoplastik ilaçlarla diğer ilaçlar arasında olası etkileşimler sonucunda terapötik etkide azalma veya toksik etkilerde artışla karşılaşılması mümkündür [12, 13]. Bu tür hastalarda dozaj ve toksisite açısından belli bir standarda sahip olmayan TAT yöntemlerinin kullanılması hayatı tehdit edici sonuçlar doğurabilir. Onkoloji hastaları arasında TAT kullanım yöntemleri, sıklığı ve diğer kronik rahatsızlıklar için kullanılan ilaçların irdelenmesi; gerek hasta sağlığı gerekse akılcı ilaç uygulamaları açısından önem arz etmektedir. Çalışmamız, kanser hastalarının kullandıkları TAT yöntemlerinin, kullanım sıklıklarının ve bunlara neden olan faktörlerin saptanması; ayrıca TAT kullanan hastalardaki potansiyel ilaç etkileşimleri riskine ışık tutulması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve yöntem

Araştırmamız, tanımlayıcı türde kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Etik kurul izin no: E.13570) ve Denizli İl Sağlık Müdürlüğünden alınan yazılı izinlerin ardından başlandı. Tüm araştırma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyuldu. Araştırma 06.08-06.09.2019 tarihleri arasında Denizli ilinde bulunan bir kamu hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmanın evrenini, 18 yaşını doldurmuş, kanser tanısı konulmuş, hastanenin onkoloji merkezinde gününbirlik veya yatarak kemoterapi tedavisi görmekte olan hastalar ile kemoterapi sürecini daha önce tamamlamış ancak rutin kontroller amacıyla medikal onkoloji

polikliniğine başvuran hastalar oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup tüm hastalara (n=324) çalışma hakkında bilgi verilerek ankete katılıp katılmayacakları soruldu; gönüllülük esasına göre araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların yazılı onamları alınarak anket uygulandı ve sonuç olarak 260 adet (%80,2) kullanılabilir anket elde edildi.

Araştırmanın verileri, "Alternatif/Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımları Anket Formu" adlı değerlendirme anketi uygulanarak toplandı. Ankette; katılımcıların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, yaşadığı yer, medeni durumu, ailede kanser öyküsü) için yedi soru bulunmaktadır. Hastalıklarının türü, tanı konulmasının üzerinden geçen zaman ve diğer hastalıklar için kullanılan ilaçlar konusunda üç soru; TAT konusundaki bilgi, tutum ve davranışları belirlemeye yönelik olarak on soru olmak üzere toplam 20 soru bulunmaktadır. TAT yöntemleri kullandığını beyan eden hastaların tanı ve tedavisi ile ilgili bilgilerin kontrolü için ise hasta tedavi dosyalarından yararlanılmıştır.

Verilerin bilgisayar ortamına girilmesi ve değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamalarının $60,22 \pm 9,64$ (minimum:21; maksimum:82) olduğu saptandı. Hastaların %30'un da (n=78) aile de daha önce kanser öyküsü bulunduğu belirlendi. Katılımcıların yaş, cinsiyet, ailede kanser öyküsü ve medeni durum gibi çeşitli sosyodemografik özellikleri ile TAT kullanımları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü ($p > 0,05$). Diğer taraftan şehir merkezlerinde yaşayan hastalarda TAT kullanım oranının köyler ve kasabalarda yaşayanlara göre önemli derecede fazla olduğu ($\chi^2=13,229$, $p=0,01$) belirlendi. Katılımcıların meslekleri ile TAT kullanma durumları arasındaki ilişki incelendiğinde çiftçiler arasında TAT kullanımının diğer mesleklere göre önemli ölçüde düşük olduğu ($\chi^2=9,347$, $p < 0,01$) belirlendi. Lisansüstü eğitim almış katılımcıların TAT yöntemlerini hiç kullanmadıkları görüldü.

Bu sonuç diğer eğitim seviyelerine sahip katılımcılarla karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olduğu ($\chi^2=5,291$, $p < 0,05$) saptandı. Katılımcıların sosyodemografik özelliklere göre dağılımları ile TAT kullanımlarına ilişkin detaylar Tablo 1'de sunulmuştur.

Araştırmada katılımcıların %31,5'inin (n=82) kemoterapi sürecinde TAT yöntemlerine başvurduğu belirlendi. Bu hastaların %95,1'inin (n=78) bitkisel/hayvansal ürünler, %3,7'sinin (n=3) biyorezonans ve %1,2'sinin (n=1) homeopati yöntemlerini kullandığı saptandı. Araştırmada TAT yöntemi olarak bitkisel/hayvansal ürünler kullanan katılımcıların %15,4'ünün (n=12) iki ayrı TAT yöntemini birden kullandığı görüldü. Çift TAT yöntemi kullanan hastaların bitkisel/hayvansal ürünlerle birlikte zem zem suyu içmek, kurşun döktürmek, hoca ve türbe ziyaretlerinde bulunmak gibi dini ve kültürel ritüellere de yöneldikleri belirlendi. Katılımcıların kullandıkları TAT yöntemleri ve dağılımları Tablo 2'de; kullanım nedenleri, kullanım aralıkları, şikayetlerinde değişiklik olup olmadığı ve bu yöneme kimin tavsiyesi ile başladıklarına ait bilgiler Tablo 3'te sunulmuştur.

Prostat kanserli katılımcıların diğer hastalara göre belirgin derecede daha fazla TAT yöntemlerine başvurduğu saptandı ($\chi^2=5,301$, $p < 0,05$). Araştırmaya katılan diğer hastaların kanser tanıları ile TAT kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlendi ($p > 0,05$). Katılımcıların tanı konulması üzerindeki zaman ilerledikçe TAT yöntemlerini kullanma oranlarının arttığı saptandı ($\chi^2=15,715$, $p < 0,01$). Katılımcıların kanser tanıları ve tanı konulmasının üzerinden geçen süre ile TAT kullanım oranı ilişkisi Tablo 4'te sunulmuştur.

Katılımcılar içerisinde kanser dışındaki diğer eşlik eden kronik hastalıkları (komorbiditeleri) için sürekli ilaç kullanan 96 hasta (%36,90) olduğu belirlendi. Bu hastaların 60'ünün bir, 24'ünün iki ve 12'sinin ise üç ayrı komorbidite nedeniyle toplam 37 farklı ilaç kullanmakta olduğu saptandı. Araştırmada 36 hastanın bir, 42 hastanın iki, 11 hastanın üç, 4 hastanın dört, 2 hastanın beş, 1 hastanın ise altı farklı etken maddeli ilacı birlikte kullandığı belirlendi. Bu hastalarda şaşırtıcı olarak kanser dışında başka bir rahatsızlığı bulunmayanlara göre TAT yöntemi kullanımının da önemli ölçüde yüksek olduğu saptandı ($\chi^2=12,381$, $p < 0,01$). Kanser haricinde en fazla eşlik eden hastalıkların

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve TAT kullanım oranları.

Sosyodemografik Karakteristikler	Toplam		TAT Kullanımı var		TAT Kullanımı yok	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Kadın	160	61,5	51	31,9	109	68,1
Erkek	100	38,5	31	31,0	69	69,0
Medeni Durum						
Evli	208	80	63	30,3	145	69,7
Bekar	39	15	15	38,5	24	61,5
Dul	13	5	4	30,8	9	69,2
Meslek						
Ev Hanımı	104	40,0	29	27,9	75	82,1
Emekli	44	16,9	16	36,4	28	63,6
İşçi	39	15,0	12	30,8	27	69,2
Çiftçi	34	13,1	3	8,8	31	91,2
Esnaf/Serbest Meslek	20	7,7	9	45,0	11	55,0
Memur	19	7,3	13	68,4	6	31,6
Eğitim Seviyesi						
Okuma-Yazma Bilmiyor	15	5,8	5	33,3	10	66,7
Okur-Yazar	30	11,5	17	56,7	13	43,3
İlköğretim	134	51,5	27	20,1	107	79,9
Lise	45	17,3	17	37,8	28	62,2
Üniversite	25	9,6	16	64,0	9	36,0
Lisansüstü	11	4,2	0	0,0	11	100,0
Toplam	260	100	82	31,5	178	68,5

Tablo 2. Katılımcıların TAT kullanım durumları.

TAT yöntemi	Kullanan		Kullanmayan	
	n	%	n	%
Bitkisel/hayvansal ürünler	78	30,0	182	70
Biyorezonans	3	1,1	257	98,9
Homeopati	1	0,4	259	99,6
Dini ve kültürel ritüeller*	12	4,6	248	95,4
Toplam	82	31,5	178	68,5

* Dini ve kültürel ritüellere yönelen katılımcıların tümü aynı zamanda bitkisel ve hayvansal ürünler de kullanmaktadır.

Tablo 3. Katılımcıların TAT yöntemi kullanım özellikleri.

Kullanım nedeni	n	%
Tümörü yok etmek ^a	37	45,1
Kemoterapinin yan etkilerini azaltmak ^b	6	7,3
Her ikisi için (a + b)	39	47,6
Kullanım aralığı		
Hergün düzenli olarak	40	48,8
Kemoterapi almadığım hergün	20	24,4
Yalnız kemoterapiyi izleyen günlerde	11	13,4
Yalnız şikayetlerimin arttığı günlerde	6	7,3
Yalnız kemoterapi aldığım günlerde	5	6,1
Kullanım sonucunda şikayetlerinizde değişiklik oldu mu?		
Az da olsa iyi geldi	33	40,2
Şikayetlerim önemli derecede azaldı	28	34,1
Hiçbir faydası olmadı	13	15,9
Şikayetlerimi tamamen bitirdi	4	4,9
Sağlığıma zarar verdi	4	4,9
Kullandığınız TAT yöntemine kimin tavsiyesi ile başladınız?		
Tanıdık/komşu/akraba	35	42,7
İnternet	13	15,9
Medya	11	13,4
Hekim	10	12,2
Eczacı	8	9,8
Aktar	3	3,6
Hemşire	2	2,4
Toplam	82	100

Tablo 4. Katılımcıların kanser türleri ve tanı konulmasının üzerinden geçen süre ile TAT kullanım oranları ilişkisi.

	Toplam		TAT Kullanımı var		TAT Kullanımı yok	
	n	%	n	%	n	%
Kanser Türü						
Meme	107	41,2	33	30,8	74	69,2
Akciğer	53	20,4	13	24,5	40	75,5
Kolo-rektal	29	11,2	10	34,5	19	65,5
Over	14	5,4	6	42,9	8	57,1
Mide	10	3,8	5	50,0	5	50,0
Prostat	7	2,7	5	71,4	2	28,6
Testis	6	2,3	0	0,0	6	100,0
Mesane	6	2,3	2	33,3	4	66,7
Karaciğer	6	2,3	2	33,3	4	66,7
Pankreas	4	1,5	0	0,0	4	100,0
Miyelom	4	1,5	2	50,0	2	50,0
Baş-boyun	4	1,5	1	25,0	3	75,0
Sarkom	3	1,2	0	0,0	3	100,0
Beyin	3	1,2	2	66,7	1	33,3
Malign melanom	2	,8	0	0,0	2	100,0
Endometriyum	2	,8	0	0,0	2	100,0
Tanı konulmasının üzerinden geçen zaman						
0-6 ay	87	33,5	14	16,1	73	83,9
6 ay-1 yıl	71	27,3	25	35,2	46	64,8
1-3 yıl	49	18,8	22	44,9	27	55,1
3-5 yıl	28	10,8	11	39,3	17	60,7
5+ yıl	25	9,6	10	40,0	15	60,0
Toplam	260	100	82	31,5*	178	68,5*

* Yüzdeler genel toplamlara göre verilmiştir.

sırasıyla kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve psikiyatrik-nörolojik hastalıklar olduğu belirlendi. Antidepresan ilaç grubunda sertralin, kardiyovasküler ilaç grubunda amlodipin ve antidiyabetik ilaç grubunda metformin etken maddeli ilaçların en fazla kullanılan ilaçlar olduğu görüldü. Kanser haricinde diğer başka kronik hastalıkları da olan katılımcıların dağılımı ve TAT kullanım oranları Tablo 5'te sunulmuştur.

TAT yöntemlerinden bitkisel ve hayvansal ürünleri tercih eden hastaların (n=78) toplam 17 farklı ürün kullandığı saptandı. 34 hastanın tek, 21 hastanın çift, 13 hastanın üç, 10 hastanın ise dört bitkisel/hayvansal ürünü birlikte kullandığı belirlendi. Araştırmada çörek otunun hastalarca en fazla tüketilen bitkisel ürün olduğu belirlendi. TAT yöntemi olarak bitkisel/hayvansal ürünler

kullanan katılımcıların tercih ettiği ürünler ve dağılımları Tablo 6'da sunulmuştur.

TAT yöntemleri kullanımı ile ilgili olarak kemoterapi tedavilerini yürüten medikal onkoloji uzmanının kendilerini bilgilendirip bilgilendirmediği konusunda katılımcıların %43,5'i (n=113) doktorun kendilerini bu tür yöntemler kullanmamaları gerektiği konusunda uyardığını belirtti. Hastaların %47,7'si (n=124) hekimin bu konuda kendileri ile hiç konuşmadığını ve kendilerinin de herhangi bir soru sormadıklarını bildirdi. Katılımcıların %8,8'i (n=23) ise hekimleri ile konuştuktan sonra TAT yöntemi kullanımını bıraktıklarını belirtti. TAT yöntemi kullanan katılımcıların %39,0'ı (n=32) bu ürünlerin potansiyel yan etkileri ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgisi olduğunu,

Tablo 5. Katılımcıların kanser dışında eşlik eden diğer hastalıkları ve TAT kullanım oranları.

Hastalık	Toplam		TAT Kullanımı var		TAT Kullanımı yok	
	n	%	n	%	n	%
Kardiyovasküler	61	23,4	17	27,9	44	72,1
Diyabet	41	15,8	10	24,4	31	75,6
Psikiyatrik-nörolojik	22	8,5	14	63,6	8	37,3
Diğer	20	7,7	2	10,0	18	90,0
Toplam	96*	36,9	43	44,8	53	55,2

* Kanser dışında başka kronik hastalığı bulunan 96 hastanın toplam 144 hastalığı bulunmaktadır. Bu bireylerden 60 hastanın bir, 24 hastanın iki, 12 hastanın ise üç ayrı kronik hastalığı mevcuttur.

Tablo 6. Bitkisel ve hayvansal ürünler kullanan katılımcıların tercih ettiği ürünler.

Ürünün adı	Kullanan hasta sayısı*	
	n	%
Çörek otu	32	41,0
Isırgan otu	17	21,8
Zerdeçal	13	16,7
Yeşil Çay/İhlamur	9	11,5
Zencefil	9	11,5
Arı sütü/bal poleni	8	10,3
Kefir	8	10,3
Kekik	8	10,3
Resveratrol	8	10,3
Balık Yağı	7	8,9
Reishi Mantarı	7	8,9
Eşek sütü	6	7,7
Harnup pekmezi	5	6,4
Karabaşotu	5	6,4
Oğul Otu	5	6,4
Andız otu	4	5,1
Köpekbalığı kıkırdağı	4	5,1
Toplam	155	

*34 hasta bir, 21 hasta iki, 13 hasta üç, 10 hasta dört ürün kullanmaktadır.

%50,0'ı (n=41) bilgisi bulunmadığını, %11,0'ı (n=9) ise genel hatları ile bilgi sahibi olduğunu belirtti.

Tartışma

Bölgeden bölgeye kullanılan ürünler farklılık göstermekle birlikte birçok TAT yöntemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır [7]. Yurdumuzdaki kanser hastalarında TAT kullanım oranları ise önceki bölümlerde aktarıldığı üzere dünya ortalamasının da üzerindedir (sırasıyla %46,2 ve %40). Bu nedenle ülkemizdeki hastalar arasında yüksek oranlarda TAT yöntemlerine başvurulmasının

sebebi ve sonuçlarının incelenmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda onkoloji hastalarının TAT kullanım eğilimleri ve sonuçlarına yönelik önemli veriler elde edilmiştir. Ancak araştırma Denizli il merkezinde faaliyet gösteren tek bir hastaneye başvuran kısıtlı sayıdaki hasta grubu ile gerçekleştirildiğinden sonuçlar il veya ülke çapındaki tüm hastaneler için genellenemez. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Araştırmamızda yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikler ile TAT yöntemlerine başvurma sıklığı konusunda anlamlı bir fark bulunmazken şehir merkezlerinde ikamet eden

hastaların köy ve kasabalarda yaşayan hastalara göre TAT yöntemlerini önemli oranda daha fazla yöneldikleri belirlenmiştir. Bu durumun şehir merkezlerinde yaşayan bireylerin tanı konma sürecinden sonra hastalığın nedenini şehir kirliliğine, stresine, ağırlıkla konvansiyonel tarım ürünleri ile besleniyor olmalarına ve çok daha az kimyasal gübre ve pestisit içeren, halk arasındaki tabiri ile “organik” tarım ürünlerine ulaşmalarının zor oldukları düşüncesine bağlayarak şifayı doğal ve zararsız olduklarını düşündükleri TAT yöntemlerinde arama istekleri ile ilişkili olabilir. Ülkemizde farklı zamanlarda değişik bölgelerde yapılan çeşitli çalışmalarda araştırmamız ile sosyodemografik açıdan benzer sonuçlar elde edilmiştir [8, 14]. Üstündağ ve Zencirci'nin 2015 yılında Ankara ilinde yaptıkları çalışmada kadınlar arasında TAT kullanımının erkeklere göre önemli oranda fazla olduğu; meslek grupları açısından incelendiğinde ise ev hanımlarının en fazla TAT kullanım oranına sahip olduğu belirtilmiştir [2]. Çalışmamızda da ev hanımları TAT kullanımına en fazla yönelen grup olmuştur. Ülkemize ait verileri de kapsayan benzer bir diğer araştırmada da TAT yöntemlerine başvurma sıklığı kadınlar arasında erkeklere göre anlamlı derecede fazla bulunurken, çalışmamızda cinsiyetler açısından herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır [7]. Yine aynı çalışmada TAT yöntemlerine köylerde yaşayan hastalarda şehirlerde yaşayanlara göre çok daha fazla başvurulduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda daha önce değinildiği gibi bunun tersi bir sonuç elde edilmiştir. Bu durum TAT yöntemi kullanım alışkanlıklarının ülke bazında homojenlik göstermediğini, bölgesel olarak farklılıklar bulunduğuna işaret etmektedir.

Araştırmamızda lisansüstü eğitim almış katılımcıların (n=11) hiçbiri TAT yöntemleri kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Bu bireyler ile diğer eğitim derecelerine sahip katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmuş olmasına rağmen lisansüstü eğitilmiş birey grubundaki katılımcı sayısının azlığı nedeniyle TAT kullanımının doğrudan eğitim seviyesi ile ilişkilendirilmesi doğru bir yaklaşım olmayacaktır. Diğer taraftan en fazla TAT kullanım oranına sahip grubun üniversite mezunları olması da, TAT kullanımı ile eğitim seviyesi arasında herhangi bir ilişki olmadığını göstermektedir. TAT kullanımı ile eğitim seviyesi ilişkisi konusunda yurdumuzda ve

Avrupa'da gerçekleştirilen çeşitli çalışmalarda araştırmamız ile benzer sonuçlar elde edilmiştir [7, 15, 16].

Çalışmamızda TAT yöntemlerine başvuran katılımcıların oranının %31,5 olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, yukarıda değinildiği üzere yurdumuzda daha önce gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen ortalamaya (%46,2) göre daha düşüktür. Ancak neredeyse her üç hastadan birinin tedavi sürecinde TAT yöntemlerine başvurmuş olması oldukça düşündürücüdür. TAT yöntemi kullanan hastaların büyük bir çoğunluğunun (%95,1) bitkisel/hayvansal ürünler tercih ettiği görülmektedir. Araştırmamızda katılımcılar arasında en sık kullanılan ilk üç ürünün sırası ile çörek otu (%41), ısırgan otu (%21,8) ve zerdeçal (%16,7) olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın ve yurdumuzda yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre ısırgan otu, çörek otu, kekik, zerdeçal ve sarımsağın TAT yöntemi olarak en sık kullanılan bitkisel ürünler; arı poleni, eşek sütü ve balık yağının ise en çok tüketilen hayvansal ürünler olduğu ortaya çıkmaktadır. Elde edilen veriler, gerek yurt içinde gerekse yurt dışında yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak bitkisel veya hayvansal kaynaklı ürünlerin tıbbi yarar beklentisinin büyüklüğünden ziyade, daha kolay ulaşılabilir (pazar, aktar, doğadan toplama, vb.) ve diğer yöntemlere göre daha ucuz olmaları nedeniyle sıklıkla kullanıldığını düşündürmektedir [5, 7, 15, 17].

Araştırmamızda TAT yöntemi olarak bitkisel ve/veya hayvansal ürünlere başvuran katılımcıların %15,4'ünün (n=12) aynı zamanda zem zem suyu içmek, muska yazdırmak, kurşun döktürmek, hoca ve türbe ziyaretlerinde bulunmak gibi çeşitli dini ve kültürel ritüellere de yöneldikleri belirlendi. Ancak ilginç olarak hiçbir hastanın dini ve kültürel ritüelleri tek başına yeterli görmeyerek beraberinde çeşitli bitkisel ya da hayvansal ürünlere de başvurdukları belirlenmiştir. Araştırmamızda hastalar diğer TAT yöntemlerini genelde “kurtarıcı çare” olarak benimserlerken; dini ve kültürel ritüellere ise daha çok “belki de bir faydası olur” düşüncesi ile başvurduklarını ifade etmişlerdir. Ülkemizde ve yurtdışında gerçekleştirilen pek çok araştırmada hastalarca dini ve kültürel ritüellere sıklıkla başvurulduğu ancak bu yöntemlerin genellikle çalışmamız ile benzer şekilde tek başlarına

değil diğer herhangi bir TAT yöntemi ile birlikte kullanıldığı belirtilmiştir [2, 5, 7, 15, 18,19, 20-22].

Araştırmamızda TAT yöntemlerine başvuran 82 hastadan %92,7'sinin (n=76) bu yöntemleri asıl kullanım nedeninin tümörü yok etmek olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan katılımcıların %7,3'ü (n=6) bu yöntemleri sadece kemoterapinin yan etkilerini azaltmak amacıyla kullandıklarını belirtmiştir. Bu sonuç TAT yöntemlerine başvuran hastaların çoğunun bu yöntemleri "kanserden kurtarıcı bir çare" olarak görmekle birlikte bir kısım hastanın ise bu yöntemleri kullanmakla birlikte bu ürünlerden fazla bir beklentisi olmadığını da göstermektedir. Araştırmamıza katılan hastaların önemli bir bölümü TAT yöntemlerini hastalığın kendisinden kurtulmak için kullanırken; yurt içi ve yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarda kullanım amaçları sorulan hastaların büyük bir kısmı "kansere karşı herşeyi yapmış olmak", hastalığın etkilerini azaltmak ve duygusal iyileşme sağlamak gibi nedenlere kullandıklarını bildirmişlerdir [7, 15, 18, 21, 22]. Bu durum, kanser hastalarının TAT yöntemi kullanım amaçlarının zamanla veya yöre kültürüne özgü şekilde değişebildiğini göstermektedir.

Hastaların TAT yöntemi kullanım aralıkları (Tablo 3) incelendiğinde neredeyse yarısının (%48,8) bu ürünleri her gün düzenli olarak kullandıkları görülmektedir. Diğer taraftan bu konuda asıl düşündürücü mesele ise çoğu zaman aynı bitkisel ürün için bile hastaların farklı zamanlarda kullanım yoluna gittiklerinin belirlenmiş olmasıdır. Örneğin, TAT yöntemi olarak ısırgan otunu tercih eden meme kanserli bir hasta söz konusu ürünü her gün düzenli olarak kullanırken, aynı teşhise sahip bir başka hastanın yalnız kemoterapiyi izleyen günlerde, bir diğerinin ise yalnız kemoterapi aldığı günler bu ürünleri kullandığı görülmektedir. Katılımcıların verdikleri yanıtlardan TAT ürünlerini kullanım yolu ve zamanı konusunda bilgi kaynaklarının çoğunlukla ilgili ürünü tedarik eden/satışını yapan kişi olduğu saptanmıştır. Araştırmamızda aynı aktardan satın alındığı iddia edilen aynı ürünlerin aynı teşhisli hastalara farklı şekillerde ve zaman aralıklarında kullanımının tarif edildiği belirlenmiştir. Yalnızca bu durum bile kanser tedavisinde TAT yöntemleri kullanmanın ne denli güvenilmez olduğuna işaret etmektedir. Diğer taraftan şaşırtıcı şekilde "Kullanım sonucunda

şikayetlerinizde değişiklik oldu mu?" sorusuna hastaların %15,9'u (n=13) "hiçbir faydası olmadı" şeklinde cevap verirken TAT yöntemi kullanan diğer tüm katılımcılar bu ürünlerden az ya da çok fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Karmaşık ve henüz tam olarak aydınlatılmamış çeşitli farmakolojik etkilere sahip bu bileşiklerin şans eseri gerçekten faydalı gelmiş olma ihtimali göz ardı edilmemekle birlikte; bahsedilen faydaların bu ürünleri büyük bir beklenti ile kullanan hastalarda meydana gelen plasebo etki sonucu görülmesi büyük bir olasılıktır.

Hastaların TAT yöntemlerine başvurma konusunda en büyük tavsiye kaynağının tanıdık, komşu ve akrabaları olduğu, daha sonra medya ve internette yer alan reklam ve programlarından etkilendikleri belirlenmiştir. İşin ilginç ve üzücü yanı TAT yöntemi kullanan katılımcıların %24,4'ünün (n=20) TAT yöntemi kullanımına hekim, eczacı ve hemşire gibi sağlık profesyonellerinin tavsiyesi ile başlamış olduklarını belirtmeleridir. Bu tür tavsiyelerde bulunan sağlık çalışanlarının bazılarının katılımcıların aile yakını olduğu, bazılarının ise eczane veya kendi özel muayenehanelerinde çalışan kimseler olduğu bildirilmiştir. Bu tedirgin edici durum çeşitli sağlık mesleği mensuplarının bile bilgisizce veya ticari kaygılar nedeniyle etki ve güvenliğinden emin olunmayan bu ürünlerin tanıtım ve pazarlamasını yaptığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, tanı konulması üzerinden geçen zaman arttıkça TAT yöntemlerine başvurma sıklığının da artış gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle tedavi başlangıcının ilk altı ayından sonra hastalar arasında TAT kullanım oranlarının oldukça arttığı belirlenmiştir. Bu durum tanı konulmasının ardından hastaların büyük bir çoğunluğunun şifayı öncelikle medikal tedaviden umduğunu ancak zamanla karamsarlığa veya ölüm korkusuna yenik düşerek ilave çareler aradığına işaret etmektedir. Diğer taraftan araştırmamızda TAT yöntemlerine en çok başvuran hasta gruplarının sırası ile prostat, beyin ve mide tümürlü hastalar olduğu belirlenmiştir. 2014 yılında ülkemizde gerçekleştirilen bir tek merkezli çalışmada sıralama akciğer, meme ve jinekolojik kanserler şeklinde olurken; 2015 yılında yine ülkemizde gerçekleştirilen bir başka tek merkezli çalışmada ise sıralama mide/özefagus, meme ve kolorektal kanserler şeklinde olmuştur [2, 15]. Ülkemizi

de kapsayan 14 Avrupa ülkesinden sonuçların derlendiği bir başka araştırmanın sonuçlarına göre ise sıralama pankreas, karaciğer ve kemik/ omurilik tümörleri şeklinde gerçekleşmiştir [7]. Bu durum, hastaların TAT yöntemlerine başvurma sıklığının belirli kanser türlerine özgü bir durum olmadığını, sonuçların zamana ve yöreye göre farklılıklar gösterebileceğine işaret etmektedir.

Hastaların kanser hastalığı haricindeki komorbiditelerin tedavilerinde kullanılan ilaçların kanser kemoterapisine etkileri, tedavinin gidişatını etkileyebilecek ve hayati sonuçları olabilecek bir konudur [23]. Bu konuda yurtdışı kaynaklı pek çok çalışma bulunurken ülkemizde ise çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri kanser hastalarında komorbidite insidansının yüksek olduğu ve en sık görülen komorbiditenin ise kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları olduğu bildirilmiştir [24]. Yurtdışında yapılan çalışmalarda komorbiditelerin sebebinin büyük oranda kanser oluşumuna da neden olan mesleki hastalıklar ve tütün ürünleri tüketimi gibi sebeplerden kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu etkenlerin tüm organ ve dokuları etkileyerek kanser haricinde başta kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalıkları olmak üzere çeşitli rahatsızlıklara neden oldukları bildirilmiştir [12, 13]. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalıkların eşlik eden hastalıklar arasında birinci sırada olduğu göz önüne alındığında sonuçların ülkemizde ve yurtdışında yapılan araştırmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda TAT yöntemleri kullanan katılımcılardan on dokuz hastada düşük veya orta düzeylerde, bir hastada ise yüksek derecede etkileşim riski olduğu saptanmıştır. Kalp ritim bozukluğu için verapamil kullanmakta olan ve kanser kemoterapi protokolünde bulunan ilaçlar arasında kardiyotoksik yan etkileri olan doksorubisin isimli ilaç bulunan bir hastanın aynı zamanda hekiminin bilgisi dışında her gün yemek ve çay şeklinde ısırgan otu (*Urtica dioica*) tükettiği belirlenmiştir. Isırgan otu, sık kullanıldığında yapısında bulunan yüksek miktarda kalsiyum, potasyum ve urtisin isimli glikozid nedeniyle kalp üzerinde toksik etkilere yol açabilmektedir [25]. Tıbbi gereklilik nedeniyle belirtilen iki ilacı kullanırken, ilaveten uzun süre ve yüksek miktarlarda ısırgan otu kullanımının hayati tehdit edici sonuçlar

doğurması olasıdır. Diğer taraftan bitkisel ürünler kaynaklı potansiyel ilaç etkileşimlerinin henüz çok küçük bir kısmının aydınlatılmış olması nedeniyle çalışmada belirlenen etkileşim riskleri, gerçekte olan etkileşimlerin tamamını yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda ilginç olarak komorbiditeli hastalar arasında diğerlerine göre önemli oranda ($p<0,05$) yüksek seviyelerde TAT yöntemi kullanımı olduğu belirlenmiştir. Kanser kemoterapisi amacıyla genellikle iki ya da daha fazla ilaç bir kombinasyon halinde kullanılmaktadır [26]. Komorbiditeye sahip hastaların yaklaşık beşte birinin bu hastalıklar için üç ya da daha fazla ilaç kullandığı ve bunlara kemoterapi ilaçlarının da eklendiği düşünüldüğünde polimedikasyon ve polifarmasi gibi riskler de göz önüne alınmalıdır. Bu tür hastaların farmakolojik etkileri önceki bölümlerde açıklanan nedenlerle tam olarak kestirilemeyen çeşitli TAT yöntemlerini kullanması hayati tehdit edici sonuçlar doğurabilir. Polimedikasyonun söz konusu olduğu hastalarda ilaç-ilaç, ilaç-TAT yöntemi, ilaç-besin etkileşimleri konusu tam bir muammaya dönüşmektedir. Kemoterapi alacak komorbiditeli hastalarda tedavi başlangıcında TAT yöntemleri kullanımından kaçınılması, polifarmasi ihtimaline karşı kullanılan ilaçların ve klinik tablonun yeniden ele alınarak ilaç seçimi ve doz ayarlaması yapılması, ayrıca ilaç kullanım zamanlarının yeniden değerlendirilmesi diğer hastalara göre daha çok önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda yurdumuzun çeşitli bölgelerinde geçmiş yıllarda yapılan çalışmalara göre TAT kullanım oranlarının bir miktar daha düşük çıktığı, ancak hala yüksek bir seviyede olduğu belirlenmiştir. TAT ürünlerinin antineoplastik ajanların etkilerini azaltma veya toksik etkilere neden olma potansiyelinden dolayı, hastalar tedavinin başında konu hakkında çok iyi bilgilendirilmelidir. Çalışmamız hastaların bu konuda daha çok eğitime ihtiyacı olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavi sürecinde hastanın TAT yöntemi kullanma isteği, olası sonuçları iyice anlatılmadan doğrudan reddedilmemelidir. Bu durumun hastaların TAT kullanımını sağlık personelinin gizli olarak sürdürmelerine yol açabileceği unutulmamalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bao Y, Kong X, Yang L, et al. Complementary and alternative medicine for cancer pain: an overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:170396. <https://doi.org/10.1155/2014/170396>
2. Üstündağ S, Demir Zencirci A. Complementary and alternative medicine use among cancer patients and determination of affecting factors: a questionnaire study. *Holist Nurs Pract* 2015;29:357-369. <https://doi.org/10.1097/HNP.000000000000113>
3. White JD. Complementary and alternative medicine research: a National Cancer Institute perspective. *Semin Oncol* 2002;29:546-551. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.50003>
4. Bardia A, Barton DL, Prokop LJ, Bauer BA, Moynihan TJ. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006;24:5457-5464. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.3725>
5. Smith PJ, Clavarino A, Long J, Steadman KJ. Why do some cancer patients receiving chemotherapy choose to take complementary and alternative medicines and what are the risks? *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:1-10. <https://doi.org/10.1111/ajco.12115>
6. Deng G, Cassileth B. Complementary or alternative medicine in cancer care-myths and realities. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:656-664. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.125>
7. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005;16:655-663. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi110>
8. Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye'de kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: literatür taraması. *UHOD* 2008;18:32-38.
9. Özçelik H, Fadiloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım nedenleri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009;24:48-52.
10. Nazik E, Nazik H, Api M, Kale A, Aksu M. Complementary and alternative medicine use by gynecologic oncology patients in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:21-25. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.1.021>
11. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:295-307. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1353-z>
12. Williams GR, Deal AM, Lund JL, et al. Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *Oncologist* 2018;23:433-439. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0404>
13. Dutkowska AE, Antczak A. Comorbidities in lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84:186-192. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0022>
14. Uğurluer G, Karahan A, Edirne T, Avni H. Ayaktan kemoterapi ünitesinde tedavi alan hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına başvurma sıklığı ve nedenleri. *Van Tıp Dergisi* 2007;14:68-73.
15. Taş F, Üstüner Z, Can G, et al. The prevalence and determinants of the use of complementary and alternative medicine in adult Turkish cancer patients. *Acta Oncol* 2005;44:161-167. <https://doi.org/10.1080/02841860510007549>
16. Işıkhani V, Kömürcü Ş, Özet A. et al. The status of alternative treatment in cancer patients in Turkey. *Cancer Nurs* 2005;28:355-362.
17. Yavuz M, İlçe AÖ, Kaymakçı Ş, Bildik G, Dıramalı A. Meme kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumlarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:680-686.
18. Algier LA, Hanoglu Z, Ozden G, Kara F. The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:138-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.03.010>
19. Kurt H, Keşkek ŞÖ, Çil T, Canatarlıoğlu A. Complementary/alternative therapies in patients with breast cancer. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28:10-15. <https://doi.org/10.5505/tjoncol.2013.827>
20. Bahall M. Prevalence, patterns and perceived value of complementary and alternative medicine among cancer patients: a cross-sectional, descriptive study. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:345. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1853-6>
21. Düzen KÖ, Korkmaz M. Kanser hastalarında semptom kontrolü ve tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı. *DEUHFED* 2015;8:67-76.
22. Öztürk R, Şatır DG, Sevil Ü. Jinekolojik kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumları ve tutumlarının incelenmesi. *Gaziantep Medical Journal* 2016;22:141-147. <https://doi.org/10.5152/EurJTher.2016.006>
23. Gehrke AK, Feuerstein M. Cancer, comorbidity and workplace discrimination: the US experience. *Eur J Cancer Care* 2017;26. <https://doi.org/10.1111/ecc.12748>
24. Tuna S. Kanserli geriatric hastalarda komorbidite ve klinik değerlendirme. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22:192-196.
25. Dar SA, Ganai FA, Yousuf AR, Balkhi MU, Bhat TM, Sharma P. Pharmacological and toxicological evaluation of *Urtica dioica*. *Pharm Biol* 2013;51:170-180. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.715172>

26. Lu DY, Chen EH, Wu HY, Lu TR, Xu B, Ding J. Anticancer drug combinations, how far we can go through? Anticancer Agents Med Chem 2017;17:21-28.

Etik kurul izni tarih ve sayısı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 17/07/2019-E.13570

Bebek dostu bir hastanede doğumu takiben formül süt desteği verilmesinde belirleyici faktörler

Determinant factors in formula supplementation following delivery in a baby-friendly hospital

Selma Aktaş, Ebru Kazancı, Ayşe Korkmaz, Zeliha Özge Kuroğlu

Gönderilme tarihi: 10.10.2019

Kabul tarihi: 10.12.2019

Özet

Amaç: Hayatın ilk 6 ayında sadece anne sütü önerilmesine rağmen, tüm dünyada hastanede formül süt desteği oldukça yaygındır. Bu durumun anne sütü ile beslenme süresinin daha kısa olmasındaki en güçlü belirleyici faktör olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda bebek-dostu hastanemizde doğum sonrası hastane takiplerinde formül süt desteği gereksiniminin nedenlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmaya Ocak-Aralık 2018 tarihleri arasında doğum yapan 503 anne ve onların bebekleri dahil edildi. Anne-bebek dosyalarından toplanan bilgiler hastanede formül süt desteği ilişkili faktörleri belirlemek için analiz edildi.

Bulgular: Hastanede yenidoğanların %14,5'i formül süt desteği aldı. En sık nedenler anne sütü eksikliği (%78) ve hipoglisemiydi (%15). Formül süt en sık fincan (%91,78) ile verildi. Düşük gebelik yaşı (GY) ve doğum ağırlığı (DA), sezaryen doğum (C/S), in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik ve kardeşlerin emzirme süresinin daha kısa olması hastanede formül süt desteği alanlarda anlamlı yüksekti. Univariate analizlerde hastanede formül süt desteği ile ilişkili bulunan faktörler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde düşük DA, C/S doğum ve IVF gebeliğin anlamlılığını sürdürdüğü görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda hastanede formül süt destek gereksinimini arttıran nedenler düşük DA, C/S ve IVF gebelik olarak belirlendi. Doğumdan önce ve sonra sağlık profesyonellerinin öneri ve desteği, kurumun yazılı emzirme politikası olması doğumdan sonra hastane takipleri sırasında tıbbi endikasyon dışında formül süt desteği verilmemesi düşük DA ve GY ile IVF gebeliğin olumsuz etkilerini azaltabilir C/S ile doğum yapan annelerin emzirmeye başlaması ve devamlılığının sağlanması için daha fazla destek gerekir.

Anahtar kelimeler: Emzirme, anne sütü, hastanede formül süt desteği, formül süt.

Aktaş S, Kazancı E, Korkmaz A, Kuroğlu Z.Ö. Bebek dostu bir hastanede doğumu takiben formül süt desteği verilmesinde belirleyici faktörler. Pam Tıp Derg 2020;13:81-90.

Abstract

Purpose: Although exclusive breastfeeding is recommended for the first 6 months of life, in-hospital formula supplementation is widespread around the World. It has been shown in different studies that this condition is the most powerful determinant factor of shorter duration of breastfeeding. In our study, we aimed to determine the reasons for the need for formula milk support during postpartum hospital follow-ups in our baby-friendly hospital.

Materials and methods: This retrospective cohort study was conducted among 503 mother-infant pairs from January to December 2018. Collected data from mother-infant files were analysed to identify factors associated with in-hospital formula supplementation.

Results: 14.5% of newborns in the hospital were received formula. The most common reasons for supplementation were lack of human-milk (78%) and hypoglycemia (15%). The most common way for supplementation was cup-feeding (91.78%). Lower gestational-week (GW) and low-birth-weight (LBW), cesarean delivery (C/S), in-vitro fertilisation (IVF) of pregnancy, shorter breastfeeding duration of the siblings were significantly higher in formula-supplemented group. The factors associated with in-hospital formula supplementation in univariate analysis were assessed with Logistic regression; LBW, C/S delivery, and IVF pregnancy were still significant in formula-supplemented group.

Conclusion: Our results identified several factors that enhance supplementation in hospital. Healthcare professional recommendations and support before and after delivery may reduce the adverse effects of lower GW and birth weight and IVF pregnancy. Special care is needed for mothers delivering by C/S to enable to initiate and maintain breastfeeding.

Selma Aktaş, Dr. Öğr. Üye. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: selmaktas@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7858-7292) (Sorumlu Yazar)

Ebru Kazancı, Dr. Öğr. Üye. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: ebrukazanci@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-7920-852X)

Ayşe Korkmaz, Prof. Dr. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL, e-posta: korkmaz.ayse@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4934-1124)

Zeliha Özge Kuroğlu, Hemşire, Acıbadem Maslak Hastanesi, İSTANBUL, e-posta: zeliha.ozgunes@acibadem.com (orcid.org/0000-0001-7699-2921)

Key words: Breastfeeding, human-milk, in-hospital formula supplementation, infant formula.

Aktaş S, Kazancı E, Korkmaz A, Kuroğlu Z.Ö. Determinant factors in formula supplementation following delivery in a baby-friendly hospital. Pam Med J 2020;13:81-90.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) hayatın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenmeyi önerirken, AAP anne sütünün bir yaşına, DSÖ iki yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir [1, 2]. Anne sütünün büyümekte olan bir bebek için mükemmel bir besin kaynağı olmasının dışında, anneler ve çocukları için birçok hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Anne sütünün bebeği gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genel olarak bütün enfeksiyonlara karşı korumasının yanısıra [3, 4]; uzun dönemde çocuklarda obezite ve tip 2 diyabet riskini azalttığı, annelerde meme, over kanseri, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca annede daha az doğum sonrası kanama ve daha hızlı kilo kaybı ile ilişkilidir [4]. Emzirmenin yararları doza bağımlıdır, birkaç hafta daha fazla emzirmek bile hem anne hem de bebek için daha fazla yarar sağlayacaktır [5]. Hastanelerde yenidoğan bebeğin bakımını iyileştirmek için pek çok uygulama geliştirilmektedir. Bunlar arasında en yaygın kullanılanı Bebek Dostu Hastane İnisyatifi'nden bir grup uzman tarafından geliştirilen başarılı emzirme için 10 adım politikasıdır. Bu 10 adımdan 4. adım doğumdan sonraki ilk 1 saat içinde bebeklerin anneleri ile ten teması kurmasını ve emzirmenin başlatılmasını sağlamak, 6. adım tıbben gerekli görülmedikçe yenidoğanlara anne sütünden başka yiyecek vermemek ve 9. adım emziren bebeklere emzik vermemektir [6]. Yapılan çalışmalar yenidoğanlara erken başlanan formül sütün, formül süt kullanımının devamlılığına ve emzirmenin erken kesilmesine katkısı olduğunu göstermektedir [7]. Sağlıklı yenidoğanların büyük bir çoğunluğu doğumdan sonra hastanede takipleri sırasında formül süt ile desteklenmektedir ve bu oran %23 ile %82 arasında değişmektedir [8]. Bir çalışmada doğumdan sonra hastanede formül süt desteği alan bebeklerde hayatın 30 ile 60. günleri arasında sadece anne sütü ile beslenme oranı

iki kat daha düşük, 60. günde emzirmenin sonlandırılması yaklaşık üç kat daha yüksek bulunmuştur [9].

Yenidoğanın özellikle hastane takibi sırasında formül süt ile desteklenmesi, anne ve yenidoğan sağlığını, laktasyonun düzenlenmesini ve emzirme süresini etkileyebilir. Hastanede formül süt desteğinden kaçınmanın emzirmenin başarısında kilit nokta olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada bebek dostu olan hastanemizde doğumdan sonra eve taburculuğa kadar geçen sürede yenidoğanların formül süt ile desteklenme oranını saptamayı, formül süt verilme nedenlerini ve formül süt verilmesini etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik.

Gereç ve yöntem

Çalışma İstanbul'da bebek dostu sertifikası olan özel bir hastanede Ocak-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan, anne yanında izlenen, sağlıklı yenidoğanlar ve annelerinin dosyaları ve kayıtlı verileri geriye dönük taranarak yapıldı. Çalışmaya 503 anne-bebek çifti dahil edildi. Herhangi bir nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Hastanemizin DSÖ ve UNICEF'in ortak bildirisini olan Başarılı Emzirmede 10 Adım stratejileri temel alınarak oluşturulan yazılı bir emzirme politikası vardır. Bebek odasında çalışan ve yenidoğanlar ile ilgilenen her sağlık personeli bu politikayı bilir ve belli aralıklarla bu konuda eğitimler tekrarlanır. Doğumdan önce ve sonra her anne emzirme konusunda bilgilendirilir ve bebeğini emzirmesine yardımcı olunur. Taburculuğa kadar anne-bebek çiftine emzirme konusunda yardımcı olan ve emzirme başarısını takip eden ve destekleyen bir hemşire olduğu gibi taburculuktan önce ve sonra emzirme konusunda hem telefonla hem de poliklinikte anneye danışmanlık veren bir emzirme danışmanımız mevcuttur. Bebek Dostu Hastane sertifikası olan hastanemizde doğumdan sonra hastanede takip sırasında formül süt desteği alan yenidoğanların oranı, formül süt ile desteklenme nedenleri ve bunu etkileyen faktörleri araştırdığımız çalışmada

annenin yaşı, paritesi, multipar ise diğer çocuklarını emzirme süresi, gebeliğe ait özel durumlar ile sigara alışkanlığı ve çalışma durumu sorgulandı. Yenidoğan bebeklere yönelik ise gebelik yaşı, doğum şekli, cinsiyeti, doğum ağırlığı, boyu, göğüs çevresi ve baş çevresi, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğumdan sonra hastanede kalış süresi, hastane takibi sırasında % olarak tartı kaybı, emzirme durumu, hastanede takip sırasında formül süt desteği alıp almadığı, aldı ise ne ile verildiği ve hastane takibi sırasında emzik kullanımı sorgulandı. Bebeklere formül süt verme tıbbi endikasyonları anne sütü yetersizliği ve hipoglisemi olarak belirlendi. Anne sütü yetersizliğine anne-bebek çiftini değerlendiren hemşire gözlemi yanısıra günlük tartı kaybı değerlendirilerek (günlük tartı kaybının >%3 üzerinde olması) karar verildi. Kan şekeri izlemi bütün bebeklere yapılmadı; riskli bebeklerin (Gestasyon yaşına göre küçük ve büyük bebekler, diyabetik anne bebekleri) hepsine doğumu takiben 1. ve 4. saatte, bebeğin yeterince beslenmediği ya da hipoaktif olduğu düşünülen durumlarda hekim kararı ile kan şekeri izlemi yapıldı. Kan şekerinin 47 mg/dl ve altında olması hipoglisemi olarak kabul edildi.

Çalışma için üniversitemiz etik kurulundan 09.05.2019 tarih ve 2019-9/2 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistik

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra Shapiro–Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımı değerlendirilmiş; normal dağılım gösteren değişkenler için ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Çocukların formül süt kullanımını etkileyen faktörleri belirlemek için Logistik Regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 503 anne-bebek çifti dahil edildi. Yenidoğanların %52,49'u (n:265) erkek olup; ortalama gebelik yaşı $38,69 \pm 1,05$ hafta, doğum

ağırlığı $3333,14 \pm 407,7$ gr, boy $49,95 \pm 1,54$ cm, baş çevresi $34,59 \pm 1,17$ cm, göğüs çevresi $33,3 \pm 1,17$ cm idi (Tablo 1). Birinci ve 5.dakika Apgar skor ortalaması sırasıyla $8,73 \pm 0,63$ ve $9,78 \pm 0,46$ idi. Yenidoğanların %66,8'i (n:336) C/S ile doğdu. C/S doğumların %96'sında epidural anestezi uygulandı. Gebeliklerin %10,14'ü (n:51) in vitro fertilizasyon (IVF) gebelikti. Gebeliklerin %33'ü (n:166) multipardı. Annelerin yaş ortalaması $32,92 \pm 4,29$ idi. IVF gebeliği olan annelerin medyan yaşı 35 (min: 27, max: 45) olup; IVF gebelerin yaşları gebeliği spontan olanlara göre yüksekti. Annelerin %12,33'ünde (n:62) gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olup; bunların sadece üçü insülin ile regüle, geri kalanı diyetle regüle idi. Annelerin %8,95'inde (n:45) hipotiroidiye bağlı levotiroksin kullanma öyküsü vardı. Annelerin %81,11'i (n:408) çalışıyordu. Annelerin %3,98'i (n:20) gebelik sırasında sigara kullandığını ve %3,38'i de (n:17) gebelik sırasında bıraktığını bildirdi. Hastanede yatışları sırasında yenidoğanların %88,07'sinin memeyi aktif emdiği, %6,36'sının silikonla aktif emdiği, %5,17'sinin hemşire yardımı ile emdiği, %0,4'nün pasif olduğu tespit edildi. Bu yenidoğanların %14,5'i (n:73) doğumdan sonraki hastane takipleri sırasında formül süt ile desteklendi. Formül süt ile desteklenenlerin %78,08'inde neden anne sütü yetersizliği, %15,07'sinde hipoglisemi ve %6,85'inde aile isteği vardı. Formül süt vakaların %91,78'ine (n:67) fincan, %2,74'üne (n:2) biberon ve %5,48'ine (n:4) bebek anne memesini emerken beslenme sondası kullanılarak verildi. Hastanemiz emzirme politikası gereğince yenidoğanlara doğumdan sonra hastane takipleri sırasında biberon ve emzik önerilmemektedir. Çalışmaya katılan iki vakada aile isteği nedeniyle emzik ve biberon kullanıldı (Tablo 2). Anne ya da bebeğin daha uzun yatışını gerektirecek bir durum yoksa hastanemizde normal spontan vajinal yol ile doğan yenidoğanlar 24. saatte, C/S ile doğanlar 48. saatte taburcu olurlar. Yirmidört, 48 ve 72. saatte taburcu olanların doğum ağırlığına göre ortalama % olarak ağırlık kayıpları sırasıyla $3,86 \pm 1,8$, $7,16 \pm 1,66$ ve $6,73 \pm 2,11$ idi. Sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanlar ile formül süt desteği alanlar karşılaştırıldığında gebelik yaşı ve doğum ağırlığı formül süt desteği alan grupta anlamlı düşüktü. Formül süt alan grupta C/S ile doğum anlamlı daha yüksek, doğumdan sonra hastanede kalış süresi anlamlı daha uzundu. Paritenin ve kardeş sayısının formül süt desteği alımı ile ilişkisi gösterilemezken,

daha önceki kardeş ya da kardeşlerin emzirilme süresi formül süt desteği alan grupta daha kısaydı. IVF gebeliklerde formül süt desteği alan yenidoğanların sayısı anlamlı daha yüksekti. Formül süt desteği alan grupta aktif emmenin istatistiksel olarak anlamlı düşük, silikonla aktif ve hemşire yardımıyla aktif emmenin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sadece anne sütü ile beslenen grup ile formül süt desteği alan grup karşılaştırıldığında 1, 2 ve 3. gün % ağırlık kaybı, annenin sigara kullanımı ve annenin çalışma durumu açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Formül süt desteği verilen grupta formül süt kullanımını etkilediği düşünülen faktörler Tablo 3'de gösterildi. Yenidoğanların doğumdan sonra hastane takipleri sırasında formül süt kullanımını etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan *univariet* analizlerde anlamlı bulunan gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğumdan sonra hastanede kalış süresi, IVF gebelik ve doğum şekli değişkenleri ile logistik regresyon analizi yapıldığında doğum ağırlığı, doğum şekli ve IVF gebelik durumunun anlamlılığını sürdürdüğü görüldü (Tablo 4).

Tartışma

Bebek dostu olan hastanemizde doğum sonrası hastane takibi sırasında formül süt desteği verilme nedenlerini ve formül süt destek gereksinimini arttıran risk faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda; en sık nedenin

anne sütü yetersizliği olduğu tespit edilirken; *univariet* analizlerde risk faktörü olarak tespit edilen düşük gebelik yaşı ve düşük doğum ağırlığı, C/S doğum ve IVF gebelik değişkenleri ile yapılan logistik regresyon analizinde düşük doğum ağırlığı, C/S doğum ve IVF gebeliğin anlamlılığını sürdürdüğü görüldü.

Emzirmeye başlama oranları dünya genelinde oldukça farklıdır; bu oran Norveç, Danimarka ve Japonya'da yaklaşık %99, Almanya'da %90 ve ABD'de %74,6'dır [10]. Türkiye Nüfus Sağlığı Araştırması (TNSA) 2013 verilerine göre Türkiye'de bu oranın sağlık çalışanlarının yardımıyla %70'lerde olduğu bildirilmektedir [11]. Bizim çalışmamızda doğumdan sonra her yenidoğan mümkün olan en kısa sürede emzirmeye başlandı, hastaneden taburcu olurken bu bebeklerin %85,5'i sadece anne sütü ile beslenirken %14,5'i anne sütü ile birlikte formül süt desteği almaktaydı. Bu oranları etkileyebileceği düşünülen risk faktörleri bugüne kadar farklı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu risk faktörlerinden birinin doğum şekli olduğu düşünülmektedir. New York'ta normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğan bebeklerin %46,4'ü hastane takipleri sırasında formül süt desteği alırken, C/S ile doğanlarda bu oran %53,6 idi [12]. Chen ve ark.'nın [13] çalışmasında C/S ile doğum yapan kadınlarda hastane takipleri sırasında formül süt kullanma oranının NSVY ile doğum yapanlara göre 3.5 kat daha yüksek

Tablo 1. Çalışmaya katılan bebeklerin demografik özellikleri.

	Ort±SS	Median (IQR)	Minimum	Maximum
Gebelik Yaşı (hafta)	38,69±1,05	38,6 (38,1-39,4)	35,3	41,2
Vücut Ağırlığı (gr)	3333,14±407,7	3330 (3085-3610)	2080	4535
Boy (cm)	49,95±1,54	50 (49-51)	42	53
Baş Çevresi (cm)	34,59±1,17	35 (34-35)	31	37
Göğüs Çevresi (cm)	33,3±1,42	33 (32,5-34)	28	37
Hastanede Kalış Süresi (gün)	1,76±0,61	2 (1-2)	1	3
Tartı Kaybı (%)	6,09±2,31	6,3 (4,5-8)	0	11
Anne Yaşı (yıl)	32,92±4,29	33 (30-36)	21	48
Yaşayan Kardeş Sayısı	1,22±0,59	1 (1-1)	1	6
Emzirme Süresi (ay)	13,67±7,55	14,5 (7-18)	1	36
Tartı Kaybı (%) 1.Gün	3,86±1,8	4 (2,5-5)	0	9
Tartı Kaybı (%) 2.Gün	7,16±1,66	7,4 (6-8,35)	1	11
Tartı Kaybı (%) 3.Gün	6,73±2,11	7 (5,38-8,63)	3	9,5

Tablo 2. Çalışmaya katılan anne ve bebeklerin özellikleri.

		Tüm Grup %	
Cinsiyet	Kız	238	47,32
	Erkek	265	52,68
Doğum Şekli	C/S Epidural	324	64,41
	C/S Spinal	2	0,40
	C/S Genel	10	1,99
	Normal Spontan Doğum	167	33,20
Anne Çalışıyor mu?	Hayır	95	18,89
	Evet	408	81,11
	Hayır	466	92,64
Sigara Kullanımı	Evet	20	3,98
	Gebelikte Bırakmış	17	3,38
Annede Diyetle Regüle GDM	Yok	444	88,27
	Var	59	11,73
Annede İnsülin ile Regüle GDM	Yok	500	99,40
	Var	3	0,60
Annede Hipotiroidi	Yok	458	91,05
	Var	45	8,95
IVF Gebelik	Yok	452	89,86
	Var	51	10,14
	Aktif	443	88,07
Emzirme Durumu	Silikonla Aktif	32	6,36
	Aktif Yardımlı	26	5,17
	Pasif	2	0,40
	Anne Sütü Yetersizliği	57	78,08
FS Destek Nedeni	Hipoglisemi	11	15,07
	Aile İsteği	5	6,85
	Fincan ile	67	91,78
FS Verilme Yolu	Biberon	2	2,74
	Beslenme Sondası	4	5,48
Emzik Kullanımı	Yok	501	99,60
	Var	2	0,40
Biberon Kullanımı	Yok	501	99,60
	Var	2	0,40

C/S: sezaryen doğum, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, IV:F in vitro fertilizasyon, FS: formül süt

Tablo 3. Hastanede formül-süt desteği alan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin özelliklerinin karşılaştırılması.

		Anne Sütü Grubu n:430		Anne Sütü+ Mama Grubu n:73		p
Gebelik yaşı (hafta) (ort±SS)		38,79±0,98		38,10±1,23		0,0001*
Cinsiyet (n, %)	Kız	200	46,51	38	52,05	0,381
	Erkek	230	53,49	35	47,95	
Doğum Şekli (n, %)	NSD	157	36,51	10	13,70	0,0001+
	C/S Doğum	273	63,49	63	86,30	
Vücut Ağırlığı (gram) (ort±SS)		3362,95±372,98		3157,53±541,7		0,0001*
Hastanede Kalış Süresi (gün) (ort±SS)		1,69±0,56		2,18±0,69		0,0001‡
Anne Yaşı (yıl) (ort±SS)		32,87±4,32		33,21±4,12		0,540*
Anne Çalışıyor mu? (n, %)	Hayır	80	18,60	15	20,55	0,695+
	Evet	350	81,40	58	79,45	
Parite (n, %)	Primipar	290	67,44	47	64,38	0,607
	Multipar	140	32,56	26	35,62	
Yaşayan Kardeş Sayısı (ort±SS)		1,21±0,47		1,31±1,01		0,795‡
Emzirme Süresi (ay) (ort±SS)		14,12±7,52		10,83±7,28		0,033‡
Sigara Kullanımı (n, %)	Hayır	398	92,56	68	93,15	0,947+
	Evet	17	3,95	3	4,11	
	Gebelikte Bırakmış	15	3,49	2	2,74	
Annede Diyetle Regüle	Yok	381	88,60	63	86,30	0,572+
GDM (n, %)	Var	49	11,40	10	13,70	0,01+
Annede İnsülin ile Regüle	Yok	429	99,77	71	97,26	
GDM (n, %)	Var	1	0,23	2	2,74	0,497+
Annede Hipotiroidi (n, %)	Yok	390	90,70	68	93,15	
	Var	40	9,30	5	6,85	0,0001+
IVF Gebelik (n, %)	Yok	403	93,72	49	67,12	
	Var	27	6,28	24	32,88	0,0001+
Emzirme Durumu (n, %)	Aktif	391	90,93	52	71,23	
	Silikonla Aktif	22	5,12	10	13,70	
	Aktif Yardımlı	16	3,72	10	13,70	
	Pasif	1	0,23	1	1,37	
Emzik Kullanımı (n, %)	Yok	430	100,00	71	97,26	0,001+
	Var	0	0,00	2	2,74	
Biberon Kullanımı (n, %)	Yok	430	100,00	71	97,26	0,001+
	Var	0	0,00	2	2,74	
Tartı Kaybı (%) 1.Gün (ort±SS)		3,81±1,8		4,96±1,68		0,106‡
Tartı Kaybı (%) 2.Gün (ort±SS)		7,12±1,7		7,45±1,33		0,488‡
Tartı Kaybı (%) 3.Gün (ort±SS)		6,64±2,08		9,5±0,01		0,117‡

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki kare testi

NSD: normal spontan doğum, C/S: sezaryen doğum, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, IVF: in vitro fertilizasyon, FS: formül süt

Tablo 4. Hastanede formül süt desteği gereksinimini arttıran faktörler.

	B	S.E.	p	OR	OR %95	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Gebelik Yaşı	-0,51	0,28	0,065	1,67	0,97	2,86
Vücut Ağırlığı	-0,58	0,27	0,028	0,56	0,33	0,94
Hastanede Kalış Süresi	0,13	0,90	0,883	1,14	0,20	6,62
IVF Gebelik Varlığı	2,07	0,58	0,0001	0,13	0,04	0,39
Doğum Şekli C/S	2,30	0,84	0,006	0,10	0,02	0,52

IVF: in vitro fertilizasyon, C/S: sezaryen doğum

olduğu ve emzirmeye başlamanın gecikmesinin 6.5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak formül süt desteği alanların %13,7'si NSVY ve %86,3'ü ise C/S ile doğanlardır. C/S doğum emzirmenin başlatılmasını geciktirmektedir, bunun olası nedenleri postoperatif bakım nedeni ile postpartum anne-bebek buluşmasının gecikmesi [14] ve NSVY ile doğumlara göre annenin daha fazla ağrı duyması, cerrahi girişim sırasında uygulanan anestezi, intravenöz kateterler ve abdominal kesi nedeniyle emzirme için rahat pozisyon bulmanın zorluğudur. Ayrıca hasta bakım personeline cerrahi müdahaleden sonra annelerin dinlenmeye ihtiyacı vardır algısı nedeniyle C/S ile doğan bebekler vajinal yolla doğan akranlarına göre annelerinden daha uzun süre ayrı kalıyor ve ten-tene temas gecikiyor olabilir [13]. Bu nedenle elektif C/S doğumdan kaçınılmalı, anneler elektif C/S doğumun bebek beslenmesi üzerine olan potansiyel etkileri açısından bilgilendirilmelidir. C/S doğum yapan anneler için anne-bebek buluşması hızlandırılmalı, aile üyeleri ile anne ve bebeğe bakım veren hastane personeli emzirmenin yararları konusunda eğitilmeli, doğumdan sonra hastane takipleri sırasında anneler tıbbi endikasyon dışında formül süt kullanımından vazgeçirilmelidir. Kalmakoff ve ark.'ı [15] bizim çalışmamızın ve literatürdeki pek çok diğer çalışmaların aksine C/S doğumu, formül süt destek gereksinimi için bir risk faktörü olarak tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Bu durumun C/S doğumdan sonra anne bebek arasında ten temasının doğumdan sonra mümkün olan en kısa zamanda (5-15 dakika) sağlanması ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Çalışmalarında yenidoğanların %95'inde bir saat içinde ten temasının sağlandığını ve bu durumun doğum şeklinin formül süt desteği üzerine olan etkisini iyileştirmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Parry ve

ark.'ının [16] çalışmasında, formül süt desteği gereksinimini C/S doğum, müdahaleli vajinal doğum ve doğum ağırlığının ≥ 3250 g olmasının arttırdığı, emzirmenin doğum odasında başlatılmasının ise azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada doğumu takiben ilk 24 saat sadece anne sütü ile beslenenlerin herhangi bir miktarda formül süt desteği alanlara göre emzirme sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Sosyodemografik değişkenler düzenlendikten sonra bile, hastanede formül süt desteği alan bebeklerin, hastaneden sadece anne sütü ile beslenerek ayrılanlara göre süttten kesilme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur.

Boban ve ark.'ının [17] çalışmasında doğumdan sonra hastane takipleri boyunca yenidoğanların %62,8'inin formül süt ile desteklendiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada annelerin %97'sinin fincan kullanırken geriye kalan çok azının biberon kullandığı görülmüş ve annelerin formül süt desteği vermelerinin en sık nedenleri anne sütü eksikliği (%49,8), bebeğin ağlaması (%35,5), C/S doğumu takiben güçsüzlük/ağrı (%11,5), tartı kaybı (%10,6) ve ağırlı meme başı (%10,1) olarak bildirilmiştir. Chantry ve ark.'ının çalışmasında [9] ilk kez anne olan ve bebeklerini sadece anne sütü ile besleme niyetinde olan kadınların hastane takipleri sırasında formül süt desteği verme oranının %47 olduğu, formül süt desteği verilmesinde annelerin öne sürdüğü en yaygın nedenlerin ise anne sütü yetersizliği ve bebeklerin emme yetersizliği olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, hastane takibi sırasında formül süt desteği diğer alternatif yöntemler yerine biberon ile verildiğinde, yaşamın 30 ile 60 günleri arasında sadece anne sütü ile beslenme oranının anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Howard ve ark.'ına [18] göre hastane takipleri sırasında formül süt desteğini biberon yerine

fincan ile alan bebeklerin sadece anne sütü ile beslenme süreleri daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda doğumdan sonra hastane takipleri boyunca formül süt desteği alma oranı çok daha düşük idi (%14,5) ve formül süt desteği DSÖ ve UNİCEF önerilerine uygun olarak çok büyük oranda (%91,78) fincan ile verildi. Benzer olarak formül süt desteği verilmesinin en sık nedeni anne sütü yetersizliği (%78,08), diğer nedenler ise hipoglisemi (%15,07) ve ailenin formül süt desteği verilmesini istemesi idi (%6,85). Aktif emen bebeklerde, silikonla aktif ya da hemşire desteği ile aktif emenlere göre formül süt desteği ihtiyacı anlamlı düşük bulundu ($p=0,0001$).

Tıp Emzirme Akademisi (ABM), laktogenezin 2. evresindeki gecikmenin ve yenidoğanın doğum ağırlığının %8-10 tartı kaybının eşlik ettiği durumlarda formül süt desteği önermektedir. Çalışmamızda 24, 48 ve 72. saatte taburcu olanların doğum ağırlığına göre ortalama ağırlık kaybı yüzde olarak sırasıyla $3,86\pm 1,8$; $7,16\pm 1,66$ ve $6,73\pm 2,11$ idi. Sadece anne sütü ile beslenenler ile formül süt desteği alanlar arasında % ağırlık kaybı açısından istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte, formül süt desteği alan grupta % ağırlık kaybının daha yüksek olduğu izlendi. Bu da aslında formül süt desteğinin büyük çoğunlukla tıbbi olarak gereksinimi olan bebeklere verildiğinin, iyi bir danışmanlık ve destek verilirse formül süt desteği gereksiniminin belirgin azalacağına bir göstergesidir.

Literatürde bir çalışmada maternal obezite, primipar doğum, gebelik yaşının 40 haftadan ve doğum ağırlığının 2500 gramdan düşük olması formül süt desteği için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmektedir [15]. Gebelik yaşının 37-39 hafta olması, emzirmeye başlama oranlarının yüksek olduğu ülkelerde dahi emzirme başarısızlığı için risk faktörü olarak rapor edilmektedir [19, 20]. Bu durumun doğum indüksiyonu uygulanan veya 39 haftadan önce elektif C/S uygulanan gebeler için klinik önemi vardır. Çalışmamızda da benzer olarak formül süt desteği alan grupta doğum ağırlığı ve gebelik yaşı anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu nedenle doğum kararını verirken bu durumun emzirme üzerine olabilecek potansiyel etkisi anneler ile paylaşılmalıdır.

Pek çok çalışma ilk kez anne olanların multipar annelere göre daha fazla formül süt desteği kullandığını göstermektedir [4, 21]. Declercq ve ark.'ı [4], "Başarılı Emzirmede 10 Adım" stratejilerinden 6-7'sinin yerine getirilmesi halinde, multipar ve primipar annelerin bebekleri arasında sadece anne sütü ile besleme hedefi açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedirler. Giderek artan bir oranda gösterilmektedir ki, daha önceki emzirme tecrübesi daha sonraki emzirme davranışında pariteden daha önemli bir rol oynamaktadır. Taylor ve ark.'ı [22] ilk çocuklarını emziren multipar annelerin pariteden bağımsız olarak daha sonra doğan çocuğunu büyük bir olasılıkla emzirdiğini bildirmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri'nden bir çalışmada, hiç emzirme deneyimi olmayan anneler ile ilk çocuklarını <4 ay veya ≥ 4 ay sadece anne sütü ile besleyen anneler karşılaştırıldığında; 2. gruptaki annelerin ikinci çocuklarını ≥ 4 ay sadece anne sütü ile besleme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [23]. Bizim çalışmamızda parite ve kardeş sayısının formül süt desteği gereksinimi ile ilişkisi gösterilemezken, daha önceki kardeş ya da kardeşlerin emzirme süresinin sadece anne sütü ile beslenen grupta anlamlı daha uzun olduğu gösterildi. Geçmiş emzirme deneyiminin daha uzun olması daha sonraki çocukta annenin özgüvenini ve yeterliliğini arttırarak emzirme devamlılığını pozitif yönde etkilemiş olabilir. Bu nedenle ilk defa anne olanların daha uzun süre emzirmeleri konusunda desteklenmesi sadece mevcut çocuk yararına olmakla kalmaz, aynı zamanda bir sonraki çocuktaki emzirme davranışını da etkiler. Ayrıca hastanemizin emzirmeyi destekleyici uygulamaları, primiparite ile ilişkili olduğu düşünülen formül süt desteği gereksinimi artışının ortadan kalkmasına yardımcı olmuş olabilir.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile doğan yenidoğanlar, C/S doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal mortalite gibi obstetrik komplikasyonlara ve perinatal olumsuz sonuçlara daha fazla maruz kalmaktadırlar [24]. Fisher ve ark.'ı [25] YÜT ile gebe kalan kadınlarda anksiyete ve emzirme zorlukları gibi erken dönem ebeveynlik problemlerinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Monti ve ark.'ı [10, 26] YÜT ile gebe kalan kadınlarda daha fazla anksiyete ve emosyonel kırılganlık olduğunu, bunun depresyon riskini arttırdığını ve anne-bebek ilişkisi üzerine olası olumsuz sonuçlarını

vurgulamaktadırlar. Castelli ve ark.'nın [10] IVF ile gebe kalan kadınların bebeklerini emzirme konusundaki kararlarını olumsuz etkileyen maternal faktörlerin araştırıldığı çalışmalarında, buna etki eden üç faktör tespit etmişlerdir; infertilite süresinin iki yıldan daha uzun olması, C/S doğum ve annelerin kendilerinin yenidoğan döneminde formül süt ile beslenmiş olması. Aynı çalışmada annelerin doğum sırasındaki ortalama yaşı 32,7±4,5 yıl, C/S ile doğum oranı %42 (n:31) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda annelerin ortalama yaşı 32,92±4,29 iken, IVF ile gebe kalan annelerin medyan yaşı 35 (min:27, max:45) idi. Çalışmamızda IVF gebelerde C/S ile doğum (n:41, %80) ve formül süt ile desteklenme oranı daha yüksekti ($p=0,0001$). IVF gebelik sonucu doğanlarda formül süt ile desteklenme oranının daha yüksek olmasının nedenleri, annelerin çok büyük bir kısmının primipar olması ve daha önce emzirme deneyiminin olmaması ve C/S doğum oranının yüksek olması olabilir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri çalışmanın retrospektif olması, bir diğeri ise hastaların hastaneden taburcu olduktan sonra nasıl beslendiklerine, ne kadar süre sadece anne sütü aldıklarına dair bilginin olmamasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda doğumdan sonra hastane takiplerinde formül süt desteği gereksinimini etkileyen başlıca risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, C/S ile doğum ve IVF gebelik olarak tespit edildi. Doğumdan sonra anneye hem aile bireyleri hem de sağlık personeli tarafından yeterli destek verilirse, kurumun yazılı emzirme politikalarına uyulur, doğumdan sonra hastane takipleri sırasında tıbbi endikasyon dışında formül süt desteği verilmez, hastaneden taburcu olduktan sonra gerekli durumlarda poliklinikte emzirme danışmanlığı verilmeye devam edilir ve her şeyden önce çocuk hekimi ve anneye destek veren sağlık ekibi emzirmenin önemini anlar ve anneyi emzirme konusunda motive ederse C/S doğum, IVF gebelik ve emzirme deneyiminin olmaması ya da yetersiz olması gibi risk faktörlerinin olumsuz etkileri azaltılabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi bulunmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. *Breastfeed Med* 2012;7:323-324. <https://doi.org/10.1089/bfm.2012.0067>
2. World Health Organization and UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
3. Duijts L, Ramadhani MK, Moll HA. Breastfeeding protects against infectious diseases during infancy in industrialized countries. A systematic review. *Matern Child Nutr* 2009;5:199-210. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2008.00176.x>
4. Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM. Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:31-48. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.09.010>
5. Tarrant M, Kwok MK, Lam TH, Leung GM, Schooling CM. Breast-feeding and childhood hospitalizations for infections. *Epidemiology* 2010;21:847-854. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181f55803>
6. National implementation of the baby-friendly hospital initiative, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Patil CL, Turab A, Ambikapathi R, et al. Early interruption of exclusive breastfeeding: results from the eight-country MAL-ED study. *J Health Popul Nutr* 2015;34:10.
8. Tarrant M, Lok KY, Fong DY, et al. Effect of a hospital policy of not accepting free infant formula on in-hospital formula supplementation rates and breastfeeding duration. *Public Health Nutr* 2015;18:2689-2699. <https://doi.org/10.1017/S1368980015000117>
9. Chantry CJ, Dewey KG, Peerson JM, Wagner EA, Nommsen-Rivers LA. In-hospital formula use increases early breastfeeding cessation among first-time mothers intending to exclusively breastfeed. *J Pediatr* 2014;164:1339-1345. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.035>
10. Castelli C, Perrin J, Thirion X, Comte F, Gamerre M, Courbiere B. Maternal factors influencing the decision to breastfeed newborns conceived with IVF. *Breastfeed Med* 2015;10:26-30. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0078>
11. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA_2013_ana_rapor.pdf. Erişim Tarihi 03 Eylül 2015.
12. Nguyen T, Dennison BA, Fan W, Xu C, Birkhead GS. Variation in formula supplementation of breastfed newborn infants in New York hospitals. *Pediatrics* 2017;140:e20170142. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0142>

13. Chen C, Yan Y, Gao X, et al. Influences of cesarean delivery on breastfeeding practices and duration: a prospective cohort study. *J Hum Lact* 2018;34:526-534. <https://doi.org/10.1177/0890334417741434>
14. Esteves TM, Daumas RP, Oliveira MI, Andrade CA, Leite IC. Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. *Rev Saude Publica* 2014;48:697-708. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005278>
15. Kalmakoff S, Gray A, Baddock S. Predictors of supplementation for breastfed babies in a baby-friendly hospital. *Women Birth* 2018;31:202-209. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.08.131>
16. Parry JE, Ip DK, Chau PY, Wu KM, Tarrant M. Predictors and consequences of in-hospital formula supplementation for healthy breastfeeding newborns. *J Hum Lact* 2013;29:527-536. <https://doi.org/10.1177/0890334412474719>
17. Boban M, Zakarija-Grković. In-hospital formula supplementation of healthy newborns: practices, reasons, and their medical justification. *Breastfeed Med* 2016;11:448-454. <https://doi.org/10.1089/bfm.2016.0039>
18. Howard CR, Howard FM, Lanphear B, et al. Randomized clinical trial of pacifier use and bottle-feeding or cupfeeding their effect on breastfeeding. *Pediatrics* 2003;111:511-518. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.511>
19. Donath SM, Amir LH. Effect of gestation on initiation and duration of breastfeeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:448-450. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.133215>
20. Hackman NM, Alligood-Peroco N, Martin A, Zhu J, Kjerulff K. Reduced breastfeeding rates in firstborn late preterm and early term infants. *Breastfeed Med* 2016;11:119-125. <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0122>
21. Biro MA, Sutherland GA, Yelland JS, Hardy P, Brown SJ. In-hospital formula supplementation of breastfed babies: a population-based survey. *Birth* 2011;38:302-310. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2011.00485.x>
22. Taylor JS, Geller L, Risica PM, Kirtania U, Cabral HJ. Birth order and breastfeeding initiation: results of a national survey. *Breastfeed Med* 2008;3:20-27. <https://doi.org/10.1089/bfm.2007.0006>
23. Phillips G, Brett K, Mendola P. Previous breastfeeding practices and duration of exclusive breastfeeding in the United States. *Matern Child Health J* 2011;15:1210-1216. <https://doi.org/10.1007/s10995-010-0694-4>
24. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220-233. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32112-0](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32112-0)
25. Fisher JR, Rowe H, Hammarberg K. Admissions for early parenting difficulties among women with infants conceived by assisted reproductive technologies: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2012;97:1410-1416. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.050>
26. Monti F, Agostini F, Fagandini P, Paterlini M, La Sala GB, Blickstein I. Anxiety symptoms during late pregnancy and early parenthood following assisted reproductive technology. *J Perinat Med* 2008;36:425-432. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.074>

Bu çalışma 1. Uluslararası 'Emzirme Gerçeği' Kongresi, 30 Eylül-03 Ekim 2019, The Ankara Hotel, Ankara'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çalışma, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nin 09/05/2019 tarihli 2019/9 sayılı Atadek Toplantısı'nda görüşülmüş olup 2019-9/2 karar numarası ile tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur.

Investigation of phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from nosocomial infections

Hastane enfeksiyonlarından izole edilen karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae suşlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin incelenmesi

Sema Alaçam, Irmak Baran

Gönderilme tarihi: 18.09.2019

Kabul tarihi: 26.11.2019

Abstract

Purpose: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is an important nosocomial pathogen. The most common mechanism that causes carbapenem resistance in these bacteria is carbapenemase production. In this study, we aimed to investigate the molecular epidemiology of CRKP isolates and, their resistance to carbapenems and antibiotics other than carbapenems.

Materials and methods: The diagnosis and antibiotic susceptibility tests of 62 CRKP isolates were performed with Vitek-2 automated system and E test. Carbapenemase genes were determined by multiplex PCR. The genetic relationships were detected by rep-PCR.

Results: Eight clusters containing 25 strains with 95% or more similarity were identified by Rep-PCR method. On the other hand, 59.7% (37/62) of these strains were identified as "different" with similarities of less than 95% and more than two different bands. The blaOXA-48 gene was detected in 57 of the 62 isolates (91.9%) and the modified Hodge test was positive in all of the blaOXA-48 gene positive isolates. The resistance rates of carbapenems (imipenem, meropenem and ertapenem) were examined by Vitek-2 system and E-test. The lowest resistance rates were observed for meropenem (Vitek-2 35%, E-test 16%). Resistance rates in these isolates were 100% for ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid, 90% for ceftriaxone.

Conclusion: We found that OXA-48 oxacillinase production was responsible for carbapenemase resistance in CRKP. The rep-PCR results suggested that the genetic similarities between CRKP isolates were not high. We suggest that this was due to the characteristic of blaOXA-48 gene which is horizontal transferred rather than clonal spread among bacteria.

Key words: OXA-48, carbapenemase, rep-PCR, multiplex PCR.

Alaçam S, Baran I. Investigation of phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from nosocomial infections. Pam Med J 2020;13:91-99.

Özet

Amaç: Karbapenemlere dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) önemli bir nosokomiyal patojendir. Bu bakterilerde karbapenem direncine neden olan en yaygın mekanizma karbapenemaz üretimidir. Bu çalışmada KDKP izolatlarının moleküler epidemiyolojisini, karbapenem ve karbapenem dışındaki antibiyotiklere direnç özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Toplam 62 KDKP izolatının tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri Vitek-2 otomatik sistem ve E testi ile yapıldı. Karbapenemaz genleri multiplex PCR ile belirlendi. Genetik benzerlikleri rep-PCR ile araştırıldı.

Bulgular: Rep-PCR yöntemi ile %95 veya daha fazla benzerliğe sahip 25 suş içeren sekiz küme tanımlandı. İzolatların %59,7'si (37/62), benzerlikleri %95'ten az ve ikiden fazla farklı bant içerenler, "farklı" olarak belirlendi. BlaOXA-48 geni, izolatların %91,9'unda (57/62) tespit edildi ve modifiye Hodge testi, blaOXA-48 geni pozitif izolatlarının tamamında pozitif. Karbapenemlerin (imipenem, meropenem ve ertapenem) direnç oranları Vitek-2 sistemi ve E-testi ile incelendi. En düşük direnç oranları meropenem için belirlendi (Vitek-2 %35, E-test %16). Bu izolatlarda direnç oranları ampisilin ve amoksisilin-klavulanik asit için %100, seftriakson için %90 bulundu.

Sonuç: KDKP izolatlarında OXA-48 oksasilinaz üretiminin karbapenemaz direncinden sorumlu olduğunu belirledik. Rep-PCR sonuçları, KDKP izolatları arasındaki genetik benzerliklerin yüksek olmadığını göstermiştir. Bu verilere dayanarak, *K. pneumoniae* suşlarında blaOXA-48 geninin, klonal yayılımdan ziyade bakteriler arasında horizontal geçiş özelliğinden kaynaklandığını ileri sürmekteyiz.

Anahtar kelimeler: OXA-48, karbapenemaz, rep-PCR, multiplex PCR.

Sema Alaçam, Specialist of Medical Virology, Istanbul Education Research Hospital, Department of Medical Microbiology, ISTANBUL, e-mail: semalacam@hotmail.com (orcid.org/0000000179572906) (Responsible Author)

Irmak Baran, Assis. Prof. Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, ANKARA, e-mail: irmakmor@yahoo.com (orcid.org/000000016729948X)

Alaçam S, Baran I. Hastane enfeksiyonlarından izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin incelenmesi Pam Tıp Derg 2020;13:91-99.

Introduction

Outbreaks of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae are increasing worldwide and are mainly due to the occurrence and spread of carbapenemase-producing strains [1]. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, in particular *Klebsiella pneumoniae*, is an important cause of nosocomial infections and is typically resistant to many classes of antibiotics that limit all beta-lactam antibiotics and treatment options. This has led to a growing preference for carbapenems in the treatment of infections caused by microorganisms [2, 3]. Previous studies have reported that mortality rates associated with carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP) infections are 3.7-6.5 times higher than those caused by carbapenem-sensitive *K. pneumoniae* [4].

Carbapenems are considered to be the preferred antibiotics for Gram-negative bacteria that produce plasmid-encoded extended-spectrum β -lactamase (ESBL) or chromosomal cephalosporinase [5]. The most common mechanism that causes carbapenem resistance in these bacteria is carbapenemase production [1]. Carbapenemases are often expressed by mobile genetic elements, such as plasmids or transposons, which contain multi drug resistance genes and have the potential to transfer to other bacteria through horizontal gene transfer. Thus, bacterial populations susceptible to antibiotics gain resistance in remote or closely related [1, 6]. Transferable carbapenem resistance is a major concern, especially among hospital strains [2, 3, 7].

The most important reasons responsible for the development of resistance to carbapenems include the production of enzymes that hydrolyze carbapenems such as class A KPC, class B VIM, IMP, NDM-1 or class D oxacillinase [8, 9]. An other cause of carbapenem resistance in *K. pneumoniae* is accused of excessive production of class A ESBL or AmpC enzymes and a decrease in membrane permeability due to mutations in porin channels. Active drug efflux is also known as another cause [10].

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, which cause nosocomial infections, are resistant to the majority of existing antibiotics, so patients with serious underlying diseases, long hospitalizations, and immunosuppressed patients are particularly susceptible to infections with these pathogens. In order to prevent hospital outbreaks, it is important to reveal the resistance mechanisms and propagation pathways in these microorganisms [11-15]. In this study, the presence of carbapenemases in CRKP strains isolated from inpatients was investigated by both phenotypic and genotypic methods. It was also aimed to investigate the clonal relationships of these strains and therefore their genetic similarities by repetitive extragenic palindromic sequence based-Polymerase Chain Reaction (rep-PCR).

Materials and methods

Bacterial isolates

This study included 62 CRKP strains isolated from patients diagnosed with nosocomial infection, that were sent to the Clinical Microbiology Laboratory of our hospital between May 2011 and April 2012. Only one strain from each patient was included in the study. Isolates were considered resistant to carbapenems if they were found resistant or intermediate to one or more of the three carbapenem antibiotics tested which were imipenem (IPM), meropenem (MEM), and ertapenem (ERT). Environmental samples were taken from the hospital wards where patients infected with CRKP resided and cultured for investigation of CRKP presence.

Bacterial identification, susceptibility testing and phenotypic determination of carbapenemase production

Species identification was done with Vitek 2 automated identification system (bioMérieux, France). Vitek MS MALDI-TOF system (bioMérieux, France) was used for confirmation of identification. The susceptibility tests (minimum inhibitory concentration; MIC) of carbapenems and other antimicrobial agents were determined with the Vitek 2 system with AST-261 cards. Also MICs of IPM, MEM and

ERT were evaluated by E-test (bioMérieux, France). The modified Hodge test (MHT) was performed as previously described in CLSI guidelines for preliminary screening of presence of carbapenemases [7]. Metallo-beta-lactamase production was investigated with E-test MBL strips (bioMérieux, France) which contain increasing concentrations of IPM on one end and IPM overlaid with EDTA on the other end [8]. Production of extended spectrum beta-lactamases was tested using CLSI ESBL initial screen test and confirmatory method [7].

Detection of carbapenemase genes

For investigation of genes that cause the production of carbapenemases in the collected CRKP strains a commercial multiplex PCR (hyplex® SuperBug ID, Amplex, Germany) was used. With this system metallo-beta-lactamase genes such as blaVIM, blaIMP and blaNDM-1, oxacillinase genes such as blaOXA-48 encoding genes and all variants of blaKPC genes can be identified.

Molecular epidemiology

Clonal relationship between all CRKP isolates was determined by rep-PCR using the semi-automated system Diversilab (bioMérieux, France). Data analysis was performed with the web-based DiversiLab software version 3.4 (bioMérieux). Pearson correlation coefficient was used to determine distance matrices and UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic averages) method was used to create dendrograms. In the evaluations, strains with more than 97% similarity and no band difference were identified as "clone". Strains with similarities of 95-97% and those with one or two band differences were defined as "similar" group, strains with similarities smaller than 95% and strains with more than two band differences were defined as "different" group. Ethics committee approval was taken from Ankara Numune Training and Research Hospital. 15.02.2012; 2012-328.

Statistical analysis

Data were analyzed by SPSS 15 package program. Descriptive statistics were evaluated

with mean \pm standard deviation for normal variables, median (minimum-maximum) for non-normal variables, and nominal variables for Pearson Chi-Square or Fisher Exact tests. Kappa test was used to compare the fit of the variables. The state of the variables and their distinctive features were made by Roc curve analysis and their superiority to each other was made by comparison analysis of Roc curves in medcalc program. Results were considered statistically significant for $p < 0.05$.

Results

Clinical isolates and patients

This study included 62 patients, 44% female and 56% male, who were mainly hospitalized in intensive care units (ICU) (66%). The mean age of the patients was 68.58 ± 16.08 years (range 20-94 years). The majority of 62 CRKP strains 45% (n=28) were from surgical ICU. This was followed by reanimation 15% (n=9), burn unit 10% (n=6), emergency medicine ICU 6% (n=4), orthopedics 5% (n=3), and neurology 5% (n=3). From other clinics approximately 14% (n=9) of the strains isolated. Any *K. pneumoniae* was not isolated from simultaneous environmental cultures.

Molecular tests

Genetic relatedness among all *K. pneumoniae* isolates was determined by Diversilab rep-PCR. Six "clones" (A-F) with a similarity of more than 97% and no band difference were found in 33.9% (21/62) of all CRKP strains. Two "similar" groups (G1, G2) were identified at a rate of 6.5% (4/62) with similarities of 95-97% and one or two band differences (Figure 1). All of these 25 isolates were OXA-48 positive. "Different" strains with similarities of less than 95% and band differences of more than two were found to be 59.7% (37/62).

In this study, blaOXA-48 gene was detected in 91.9% (57/62) of *K. pneumoniae* isolates by Multiplex PCR. However, blaVIM, blaIMP, blaKPC, blaNDM-1 genes could not be detected in any of the isolates.

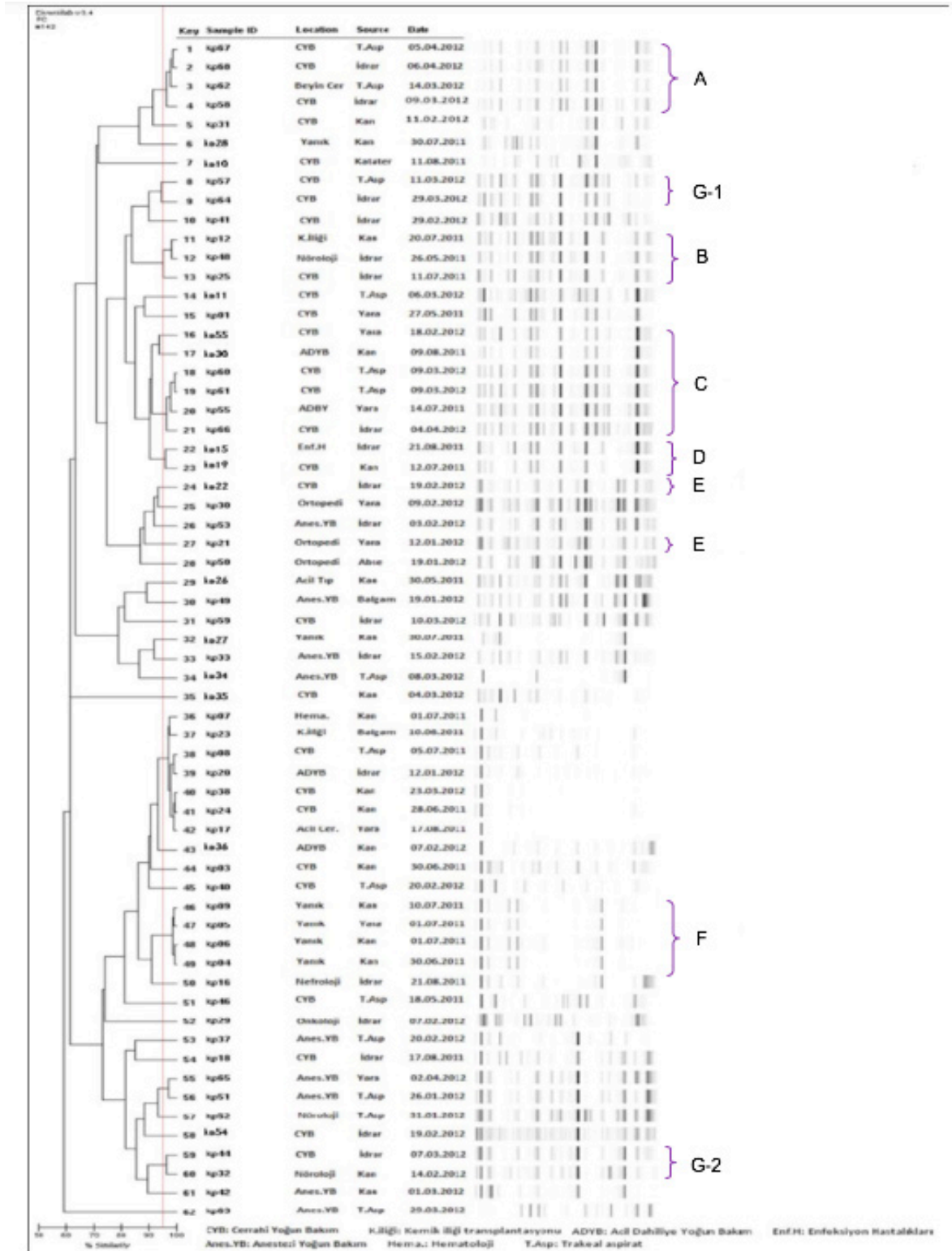


Figure 1. Dendrogram of the similarities of the 62 carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates (with similarity percentages) as analysed with DiversiLab virtual-gel bands. Clusters (A-F clons and G1, G2 similar groups) are formed by the isolates with $\geq 95\%$ similarity.

Phenotypic tests

IPM, MEM and ERT were studied by Vitek-2 system and E-test. Resistance rates were 84%, 35%, 100% by Vitek-2 and 48%, 16% and 94% by E-test, respectively. The lowest resistance ratio was determined for MEM. Resistance rates to carbapenems are shown in Table 1. When the MIC values of IPM, MEM, ERT E-test were evaluated by Roc curve analysis, it was determined that all carbapenems were discriminative in terms of "discrimination of OXA-48 positivity" (AUC=0.818, $p=0.004$; AUC=0.812, $p=0.004$; AUC=0.723, $p=0.007$, respectively). The IPM E-test was found to be the most distinctive for OXA-48, because the AUC value was highest. However, it was found that carbapenems were not statistically superior to each other ($p>0.05$).

Vitek-2 and E-test carbapenem MIC values (median) of OXA-48 positive strains were compared with OXA-48 negative strains (Table 2). Only IPM E-test, MEM E-test and IPM-Vitek median values were higher and statistically significant in OXA-48 positive strains compared to negative strains ($p=0.016$, $p=0.018$, $p=0.012$, respectively).

E-test resistance ratios of OXA-48 positive strains for carbapenems were higher for IPM

and ERT than OXA-48 negative strains and this difference was statistically significant ($p=0.003$, $p=0.001$, respectively). Similarly, carbapenem resistance rates determined by Vitek-2 were evaluated. IPM-Vitek resistance rates were significantly higher in OXA-48 positive strains than OXA-48 negative strains ($p<0.001$). When ERT-Vitek results were evaluated, resistance was determined in all isolates (Table 1).

MHT was positive in 57 of 62 CRKP (91.9%). MHT positive isolates were the same isolates that were blaOXA-48 gene positive. MHT showed perfect concordance with blaOXA-48 gene detection with multiplex PCR (κ number=1). Metallo-beta-lactamase production was investigated by IPM/IPM+EDTA and 60 of the isolates (96.8%) were found negative, and two were positive.

Antibiotics other than carbapenem were also studied by Vitek-2. All isolates were found to be 100% resistant to ampicillin and amoxicillin-clavulanic acid. Resistance rates of the isolates for other antibiotics were 90% to ceftriaxone, 87% to cefepime, 87% to ceftazidime, 64% trimethoprim-sulfamethoxazole, 66% amikacin, 47% to gentamicin, 84% to levofloxacin, 15% to tigecycline. Fifty-nine of 62 CRKP strains were found to be ESBL positive (95.2%). All CRKP were found to be susceptible to colistin.

Table 1. Resistance percent of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates for carbapenems by Vitek-2 and E-test isolates.

	IMIPENEM			MEROPENEM			ERTAPENEM		
	R (%)	I (%)	S (%)	R (%)	I (%)	S (%)	R (%)	I (%)	S (%)
Vitek-2	84	6	10	35	8	57	100	0	0
E-test	48	31	21	16	27	57	94	0	6

R: resistance, I: intermediate, S: susceptible

Table 2. Median MIC values of OXA-48 negative and OXA-48 positive carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates for carbapenems.

	Vitek-2 Median MIC values			E-test Median MIC values		
	IPM	MEM	ERT	IPM	MEM	ERT
OXA-48 (+)	4	1	8	3	1	32
OXA-48 (-)	1	2	4	0.19	0.016	0.25
Total	4	1	8	2.5	1	32

MIC: minimum inhibitory concentration, IPM: imipenem, MEM: meropenem, ERT: ertapenem

Discussion

Since carbapenem antibiotics are the last choice for serious infections caused by life-threatening and multi-drug resistant Gram-negative bacteria, determination of carbapenem resistance is very important [16]. Carbapenem resistance is a rapidly increasing globally due to the rapid spread of multi-drug resistant *K. pneumoniae* strains producing carbapenemase [15]. In this study, rep-PCR analysis was performed to investigate the genetic relatedness of 62 *K. pneumoniae* isolates which were found to be resistant to carbapenems obtained from different clinical samples. Eight clusters were identified containing six clones (21 isolates) and two similar (4 isolates) groups. Among the 62 isolates, small clusters of strains with $\geq 95\%$ similarity and isolation dates close to each other were identified. All of these 25 isolates were OXA-48 positive. This can be explained by the fact that the blaOXA-48 gene was detected in the majority of the isolates (91.9%). Because, in previous studies, it has been reported that the spread of blaOXA-48 gene is not from a single clone, and that these genes can be transferred horizontally from bacteria to bacteria via insertion sequences (IS1999) [17, 18]. Poirel et al. [19] first reported that IS1999 adjacent to the plasmid-encoded blaOXA-48 gene was involved in the formation of promoter sequences and the mobilization function of this beta-lactamase gene and was associated with the oxacillinase gene. Carrer et al. [17] found that the spread of OXA-48 gene did not originate from a single clone, and that the IS-associated OXA-48 gene was spread by gene transfer among existing bacteria. The results of these studies support the cause of genetic differences between the isolates detected by rep-PCR. In this study, it was determined that 59.7% (37/62) of the isolates had three or more band differences with other isolates. This shows that genetic similarity is not very high in these CRKP isolates in general.

Us et al. [2] in a study conducted with 26 CRKP strains in 2011, reported that the majority of CRKP isolates originated from the ICU and that the spread was from patient to patient and this spread may have occurred during patient transfer. Similarly, in our study, it was found that the samples belonging to the clones were sent most frequently from the surgical ICU (47.6%;

10/21). In addition to the horizontal spread, a clonal spread to other services is also possible, suggesting that isolation measures should be reconsidered, especially in ICU.

In recent years, class DOXA carbapenemase-mediated carbapenem resistance has become widespread among Enterobacteriaceae strains that cause nosocomial infections [20]. In our country, the first OXA-48 oxacillinase-positive *K. pneumoniae* isolate was isolated from the urine culture of a patient hospitalized in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Hospital in 2001 [19]. A short time later, a number of other major cities in Turkey sporadic cases and outbreaks have been reported in hospitals [17, 20, 21]. The blaOXA-48 gene has also been described in other Middle East and North African countries, mostly in *K. pneumoniae* isolates [22, 23]. All these countries can be considered as important reservoirs of OXA-48 enzyme producing isolates [24]. Thereafter, outbreaks of OXA-48 enzyme-producing strains from other European countries and all over the world (Lebanon, Turkey, Greece, Ireland, France) have been reported [10, 14, 25-27]. In France, Cuzon et al. [23] first isolated 17 *K. pneumoniae* strains producing OXA-48 from 10 patients. In our study, OXA-48 producing strains were detected in 91.9% of the CRKP isolates by multiplex PCR, while NDM-1, VIM, IMP and KPC producing strains could not be detected. OXA-48 was negative in 5 of 62 isolates. Carbapenem resistance in these isolates may be due to decreased outer membrane permeability via porin mutations or expression of efflux pumps. Unfortunately, in recent years, in studies conducted in Turkey, NDM-1, VIM, IMP and KPC-producing strains have been reported [20, 28].

In several studies, the catalytic activity of OXA-48 enzymes was reported to be high for ERT and IPM but low for MEM [19, 29]. In a study conducted in Lebanon, ERT resistance was found to be higher in OXA-48 positive isolates than other carbapenems. The researchers in this study suggested that carbapenem resistance may be due to loss of porine. In addition, according to RAPD analysis results, it was reported that resistance to these drugs is not only caused by a single clone, but may also be caused by selective pressure, prolonged treatment, disruption of membrane permeability

and differences in resistance gene levels [10]. Similarly, in our study, ERT resistance rate was the highest and MEM resistance rate was the lowest in carbapenems resistant strains. MBL production in CRKP isolates was investigated by E-test method. MBL production was not detected in 60 (96.8%) of the isolates. MBL genes were not detected in any strains by multiplex PCR method. We think that the reason for the presence of MBL positivity in the two isolates by e-test may be false positivity due to the possible increase of the outer membrane permeability of the EDTA used in the test [30]. It has been reported that the sensitivity of MHT to investigate carbapenemase enzyme varies between 95-100% [31]. Although this test cannot differentiate between KPC, MBL, OXA enzymes, it is an easy and valuable test used to determine carbapenemase activity [13, 32]. Sahin et al. [20] reported a significant relationship between MHT results and OXA-48 positivity ($p=0.004$). Raghunathan et al. [33] found a 96% correlation between PCR positivity and MHT positivity in Enterobacteriaceae strains. In our study, 57 (91.9%) of 62 *K. pneumoniae* isolates were found to be positive with MHT. The blaOXA-48 gene was also detected in these MHT positive isolates. Five MHT negative isolates were negative for blaOXA-48 gene. This showed that the PCR results were 100% compatible with MHT. Because of the frequent detection of blaOXA-48 gene in the Enterobacteriaceae family in our country [34, 35], we believe that MHT may be useful in determining carbapenem resistance when molecular studies are not possible. Resistance development in microorganisms that cause nosocomial infections is associated with length of hospital stay, follow-up in ICU, advanced age, invasive intervention, immunosuppressive therapy and antibiotic use [12]. *Klebsiella* strains have been reported to have high levels of carbapenem resistance due to OXA enzymes, as well as resistance to aminoglycosides, quinolones and broad-spectrum cephalosporins. In our study, CRKP isolates were found to be highly resistant to quinolone and aminoglycosides in accordance with the literature [36]. Tigecyclin was found to be the most effective antibiotic.

As a conclusion blaOXA-48 genes responsible for oxacillinase production can be

transferred horizontally between bacteria. Thus, a non-clonal spread can occur. Such spread can be considered in terms of the choice of infection control measures to be taken. Determination of carbapenem resistance in *K. pneumoniae* isolates is important in terms of selection of appropriate antimicrobial treatment and taking necessary infection control measures in outbreaks.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in the United States. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:565-580. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.902306>
2. Us E, Tekeli A, Arikan OA, Dolapci I, Sahin F, Karahan ZC. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:1-10.
3. Jeong SH, Bae IK, Lee JH, et al. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates of *klebsiella pneumoniae* and *escherichia coli* from a Korean nationwide survey. *J Clin Microbiol* 2004;42:2902-2906. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.2902-2906.2004>
4. Swaminathan M, Sharma S, Blash SP, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:809-817. <https://doi.org/10.1086/671270>
5. Park SO, Liu J, Furuya EY, Larson EL. Carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* infection in three New York City hospitals trended downwards from 2006 to 2014. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:222. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw222>
6. Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infect Drug Resist* 2014;7:167-176. <https://doi.org/10.2147/IDR.S48820>
7. Bratu S, Landman D, Haag R, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430-1435. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1430>
8. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-458. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>

9. Bushnell G, Mitrani-Gold F, Mundy LM. Emergence of New Delhi metallo- β -lactamase type 1-producing enterobacteriaceae and non-enterobacteriaceae: global case detection and bacterial surveillance. *Int J Infect Dis* 2013;17:325-333. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.11.025>
10. Baroud á, Dandache I, Araj G, et al. Underlying mechanisms of carbapenem resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing klebsiella pneumoniae and escherichia coli isolates at a tertiary care centre in Lebanon: role of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:75-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.010>
11. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:972-976. <https://doi.org/10.1086/605922>
12. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868-1873. <https://doi.org/10.1128/AAC.00782-08>
13. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-1106. <https://doi.org/10.1086/592412>
14. Percin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Ekincioğlu P. Comparison of ertapenem-EMB agar with traditional methods for screening carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae from rectal swabs. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:546-552.
15. Tzouveleki L, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P, Daikos G. Carbapenemases in klebsiella pneumoniae and other enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682-707. <https://doi.org/10.1128/CMR.05035-11>
16. Ny P, Nieberg P, Wong-Beringer A. Impact of carbapenem resistance on epidemiology and outcomes of nonbacteremic klebsiella pneumoniae infections. *Am J Infect Control* 2015;43:1076-1080. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.008>
17. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950-2954. <https://doi.org/10.1128/AAC.01672-07>
18. Aubert D, Naas T, Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Functional characterization of IS1999, an IS4 family element involved in mobilization and expression of β -lactam resistance genes. *J Bacteriol* 2006;188:6506-6514. <https://doi.org/10.1128/JB.00375-06>
19. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22. <https://doi.org/10.1128/aac.48.1.15-22.2004>
20. Sahin K, Tekin A, Ozdas S, et al. Evaluation of carbapenem resistance using phenotypic and genotypic techniques in enterobacteriaceae isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:44. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0105-1>
21. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1597-1606. <https://doi.org/10.1093/jac/dks121>
22. Carrër A, Poirel L, Yılmaz M, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1369-1373. <https://doi.org/10.1128/AAC.01312-09>
23. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang T-D, Nordmann P. Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing β -lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible klebsiella pneumoniae strain from Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3463-3464. <https://doi.org/10.1128/AAC.00543-08>
24. Skalova A, Chudejova K, Rotova V, et al. Molecular characterization of OXA-48-like-producing enterobacteriaceae in the Czech Republic and evidence for horizontal transfer of pOXA-48-like plasmids. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:01889-1916. <https://doi.org/10.1128/AAC.01889-16>
25. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother* 2012;68:84-88. <https://doi.org/10.1093/jac/dks356>
26. O'Brien D, Wrenn C, Roche C, et al. First isolation and outbreak of OXA-48-producing klebsiella pneumoniae in an Irish hospital. *Euro Surveill* 2011;16:19921.
27. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501-512. <https://doi.org/10.2217/17460913.2.5.501>
28. Cakar A, Akyön Y, Gür D, et al. Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant escherichia coli and klebsiella pneumoniae strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2016;50:21-33.
29. Walther-Rasmussen J, Højby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:470-482. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm226>
30. Chu YW, Cheung TKM, Ngan JYW, Kam KM. EDTA susceptibility leading to false detection of metallo- β -lactamase in pseudomonas aeruginosa by etest and an imipenem-EDTA disk method. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:340-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.07.004>

31. Stuart JC, Leverstein-Van Hall MA. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:205-210. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.05.014>
32. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21st informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute 2013.
33. Raghunathan A, Samuel L, Tibbetts RJ. Evaluation of a real-time PCR assay for the detection of the *klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes in microbiological samples in comparison with the modified Hodge test. *Am J Clin Pathol* 2011;135:566-571. <https://doi.org/10.1309/AJCPPVNU13O9JHJW>
34. Kutlu HH, Us E, Tekeli A. Investigation of carbapenemase genes and molecular epidemiology of enterobacteriaceae strains isolated between 2010-2014 in a university hospitals. *Mikrobiyol Bul* 2018;52:1-12. <https://doi.org/10.5578/mb.66156>
35. Samasti M, Kocoglu M, E Davarci I, Vahapoglu H, Caskurlu H. Investigation of carbapenemase genes and clonal relationship in carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae* strains. *Bezmialem Science* 2019;7:186-191. <https://doi.org/10.14235/bas.galenos.2018.2675>
36. Yan J, Pu S, Jia X, et al. Multidrug resistance mechanisms of carbapenem resistant *klebsiella pneumoniae* strains isolated in Chongqing, China. *Ann Lab Med* 2017;37:398-407. <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.5.398>

This study was approved by Ankara Numune Training and Research Hospital scientific research evaluation commission. 15.12.2012, 2012/358.

Kaempferol, kurkumin ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun deneysel akut pankreatitteki yararlı etkileri

The ameliorative effects of kaempferol, curcumin and kaempferol-curcumin combination on experimental acute pancreatitis

Musa Turgut, Halil Kocamaz, Esin Avcı, Mutlu Yaka, Gülçin Abban Mete

Gönderilme tarihi: 07.11.2019

Kabul tarihi: 06.12.2019

Özet

Amaç: Akut Pankreatit ani başlayan karın ağrısı ile kendini gösterip sistemik inflamatuvar yanıtı kadar ilerleyebilen acil bir klinik durumdur. Standart bir tedavisi olmayan bu hastalıkta güncel tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır. Deneysel akut pankreatitte kaempferol, kurkumin ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun etkilerini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Wistar albino erişkin ratlar altı gruba ayrıldı. Gruplara sırasıyla, intraperitoneal (i.p.) olarak (grup I) fizyolojik su, (grup II) L-arginin, (grup III) Dimetil sülfoksit (DMSO), (grup IV) L-Arginin ve kurkumin, (grup V) L-Arginin ve kaempferol ile (grup VI) L-Arginin, kaempferol-kurkumin kombinasyonu uygulandı. Deney bitiminde kan ve pankreas örnekleri alındı. Histolojik, biyokimyasal ve immunohistokimyasal incelemeler yapıldı. Amilaz, lipaz, malondialdehid, TNF- α , IL-6, Superoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçüldü. Pankreas doku örneklerine, pankreatit skorlaması ile NF (nükleer faktör)- κ B immunohistokimya analizi yapıldı.

Bulgular: Malondialdehid, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) düzeyleri gruplar arasında farklı değildi. SOD düzeyleri grup VI'da diğer gruplara göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ödem skoru grup VI'da grup II'ye göre daha düşük idi. Grup V ve grup VI'da inflamasyon skoru grup II' den daha az idi. Nekroz skoru grup IV, grup V ve grup VI'da grup II'den daha az idi. Grup II'deki NF- κ B boyanma skoru tedavi gruplarından farklı değildi.

Sonuç: L-arginin ile oluşturulan deneysel akut pankreatitte kaempferolün ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun özellikle histopatolojik olarak inflamasyonu ve nekrozu azalttığı bu sayede koruyucu etkileri olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Arjinin, kurkumin, inflamasyon, pankreatit.

Turgut M, Kocamaz H, Avcı E, Yaka M, Abban Mete G. Kaempferol, kurkumin ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun deneysel akut pankreatitteki etkileri. Pam Tıp Derg 2020;13:101-108.

Abstrat

Purpose: Acute pancreatitis is a medical emergency disorder which manifests itself with sudden onset abdominal pain and may progress systemic inflammatory response syndrome. Novel treatment modalities are required for this disorder which does not have standard treatment regime. We aimed to evaluate the effects of kaempferol, curcumin and kaempferol-curcumin combination on experimental acute pancreatitis.

Material and method: Wistar albino adult rats were divided into 6 groups. The groups were exposed following substances by intraperitoneal (ip) administration: (Group I) saline, (Group II) L-arginine, (Group III) Dimethyl sulphoxide (DMSO), (Group IV)L-arginine and curcumin, (Group V) L-arginine and kaempferol, (Group VI) L-arginine and curcumin-kaempferol combination. Blood and pancreas sample of the rats were obtained. Histologic, biochemical and immunohistochemical analysis were made on the samples. Amylase, lipase, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukine-6 (IL-6), and superoxide dismutase (SOD) levels were analyzed. Pancreatitis staging and NF (nuclear factor)- κ B staining were evaluated on pancreas tissues.

Results: Malondialdehyde and IL-6 levels were not different between groups. Superoxide dismutase (SOD) levels were higher than other groups but it was not statistically significant. Edema score on pancreas tissue were lower than group II in group VI. Inflammation score were lower than group II in groups V and VI. NF (nuclear factor)- κ B staining score were not different between groups.

Conclusion: Kaempferol and kaempferol-curcumin combination have protective effects on L-arginine induced experimental acute pancreatitis by diminishing inflammation and necrosis.

Musa Turgut, Uzm. Dr. Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, DENİZLİ, e-posta: musaturgut1989@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6474-0161)

Halil Kocamaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: drkocamaz@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-3366-1695) (Sorumlu Yazar)

Esin Avcı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: hekimesin@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9173-0142)

Mutlu Yaka, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: mutluyaka90@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5360-3003)

Gülçin Abban Mete, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: gabban@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-6794-3685)

Key words: Arginine, curcumin, inflammation, pancreatitis.

Turgut M, Kocamaz H, Avcı E, Yaka M, Abban Mete G. The ameliorative effects of kaempferol, curcumin and kaempferol-curcumin combination on experimental acute pancreatitis. Pam Med J 2020;13:101-108.

Giriş

Akut Pankreatit (AP), ani başlayan karın ağrısı ile karakterize acil bir klinik durumdur [1]. Patogenezi net olarak anlaşılamayan AP tedavi edilmez ise ölüm ile sonuçlanabilir [2]. Akut pankreatit patogenezinde hem sitokin aracılı hem de reaktif oksijen türlerinin (ROS) yol açtığı inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla asiner hücrelerden salınan sitokinler kemotaksisi, hücre ölümünü, endotelial aktivasyonu ve proinflamatuvar gen ekspresyonunu uyurarak iskemi-reperfüzyon hasarı başlatır [3, 4]. İskemi-reperfüzyon hasarı devamında oluşan ROS; sitokinleri, selektinleri ve adhezyon moleküllerini kapsayan birçok proinflamatuvar mediyatörün gen ekspresyonunu düzenleyen nükleer faktör kapa beta'yı (NF- κ B) aktive eder [5, 6]. İnflamatuvar süreç asiner hücrelerin tripsinojen, kimotripsinojen gibi sindirim enzimlerin salınımını aktive eder ve interstisyel ödem, inflamasyon ve asiner nekrozu takiben otodijesyon olarak bilinen pankreas hasarı ortaya çıkar [7]. Etiyolojisinde idiyopatik nedenler dışında alkol alımı, safra taşları, duktal tıkanıklıklar, enfeksiyonlar ve ilaç alımı bulunan AP'in tedavisi genellikle analjezik, sıvı-elektrolit desteği ve beslenme desteği gibi semptomatik medikal yaklaşımları içermektedir [8]. Tedavideki amaç inflamasyonun inhibisyonu ile birlikte hastalığın progresyonunun ilerlemesini durdurmak ve mortaliteyi azaltmaktır. Güçlü antiinflamatuvar etkileri olan bitki kaynaklı çok sayıda biyoaktif ajan hastalıkların tedavisinde denenmektedir. Bu moleküllerden biri olan ve zerdeçal bitkisinden elde edilen kurkumin (Curcuma longa) antioksidan, antiinflamatuvar özelliğinin yanısıra anjiyogenezi inhibe edici etkilere de sahiptir [9]. Bitkisel kaynaklı flavonoid yapıdaki bir diğer ajan olan kaempferol de antioksidan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleriyle inflamasyonun eşlik ettiği pek çok hastalığın tedavisi için umut vericidir. Kaempferol antiinflamatuvar etkilerini Nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve aktivatör protein-1 (AP-1) yolağını baskılayarak yapmaktadır [10].

Çalışmamızda, L-Arginin ile oluşturulan deneysel AP modelinde, kurkumin ve kaempferolün tek tek ve kombine etkilerini biyokimyasal ve histolojik olarak analiz etmeyi amaçladık. Ayrıca bu iki biyoaktif ajanın pankreatitte gelişen doku hasarını önleyici role sahip olup olmadıkları bu sayede AP için umut verici bir tedavi seçeneği bulmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu deneysel çalışmaya için Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan (No: PAUHADYEK-2018/14 - Sayı: 60758568-020/31901) onay alındı. Deneysel çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Histolojik ve biyokimyasal analizler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma laboratuvarlarında yapıldı.

Ortalama 175±35 gr (140-210 gr) ağırlığında, toplam 48 adet, erkek Wistar rat çalışmaya alındı. Gruplar arasında ağırlık yönünden istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$). Ratlar Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvar Merkezi'nden sağlandı. Ratlar 24±2 °C ısıda, %50 nemli ortamda, fare yetiştirme yemi ve su ile beslenerek 12 saat gündüz 12 saat gece ortamında bekletildi. Ratlar rastgele seçilerek 6 gruba ayrılarak çalışma yapıldı. Tüm gruplara sekizer rat alındı.

- Grup I (n=8): Bu gruptaki (kontrol) ratlara intraperitoneal olarak (i.p.) 1 mL/100 gr olarak serum fizyolojik (SF) 6 gün süreyle uygulandı.
- Grup II (n=8): Bu gruptaki (L-arjinin grubu) ratlara i.p. olarak 250 mg/100 gr L-arjinin 1 saat ara ile iki kez 6 gün süreyle verdi.
- Grup III (n=8): Bu gruptaki (DMSO grubu) ratlara i.p. olarak 1 mL/100 gr Dimetil sülfoksit (DMSO) 6 gün süreyle enjekte edildi.
- Grup IV (n=8): Bu gruptaki (L-arjinin+kurkumin) ratlara i.p. olarak ikinci L-arjinin enjeksiyonundan 1 saat sonra kurkumin 50 mg/kg dozunda 6 gün boyunca aynı miktarda aynı saatte uygulandı.

• Grup V (n=8): Bu gruptaki (L-arjinin+kaempferol) ratlara i.p. olarak ikinci L-arjinin enjeksiyonundan 1 saat sonra kaempferol 21 mg/kg dozunda 6 gün boyunca aynı miktarda aynı saatte uygulandı.

• Grup VI (n=8): Bu gruptaki (L-arjinin+kurkumin+kaempferol) ratlara i.p. olarak ikinci L-arjinin enjeksiyonundan 1 saat sonra kurkumin 50 mg/kg ve kaempferol 21 mg/kg 6 gün boyunca aynı miktarda aynı saatte uygulandı.

Son antioksidan madde enjeksiyonundan 24 saat sonra sonra 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine HCl anestezisi altında kan (intrakardiyak olarak) ve pankreas örnekleri alındı. Daha sonra SF ile yıkanan pankreas tam olarak ikiye bölünerek yarısı patolojik olarak incelemek diğer yarısı da biyokimyasal analizler için kullanılmak üzere -80 °C de analizlerin yapılacağı güne kadar saklandı.

İlaçlar

Kurkumin (Curcumin longa tozu 5 gr, ≥65% HPLC, Sigma-Aldrich), kaempferol (Kaempferia galanga 200 gr/paket, 98% min HPLC, CN Lab. Nutrition Asian Group), L-Arginin (Merck, Schaffhausen, Switzerland), Dimetil sülfoksit (DMSO) (500 ml sıvı DMSO, Acar Kimya, İstanbul, Türkiye), serum fizyolojik (%0.9 NaCl 1000 ml'lik şişe, Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme için gönderilen materyaller 24 saat %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edildi. Rutin doku işlemi sonrası parafin bloklara gömülen örneklerden 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. İncelemede sırasında pankreas dokusunda ödem, inflamasyon ve nekrozu değerlendiren bir skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 1) [11].

Tablo 1. Akut pankreatitte histopatolojik sınıflama.

Parametre	Skor	Bulgu
Ödem	0	Yok
	1	Lobüller arasında fokal artış
	2	Lobüller arasında diffüz artış
	3	Asini harabiyeti ve ayrılması
İnflamatuar hücre	0	Yok
	1	Nadir ve ya duktal kanalların çevresinde
	2	Parankim içinde (lobüllerin <%50'si)
	3	Parankim içinde (lobüllerin >%50'si)
Nekroz	0	Yok
	1	Mimari değişiklikler, piknotik nükleus
	2	Fokal nekroz (parankimin <%10'unda)
	3	Diffüz nekroz (parankimin >%10'unda)

İmmunohistokimyasal analiz

İmmunohistokimyasal boyama Avidin-Biyotin kompleks sistemi (ABC) kullanılarak yapıldı. Bu yöntem için bloklardan hazırlanan 4µm kalınlığındaki kesitler poli-L-lysin (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) kaplı lamlara alınarak oda ısısında bekletildi. Tüm örneklerle NF-κB immunohistokimyasal

boyası uygulandı. Pozitif kontrol için önceden pozitifliği bilinen dokular kullanıldı. Boyanma aşamasında sonra kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japan) altında 4, 10, 20 ve 40'luk büyütmelemlerde incelendi ve boyanma yok "0", zayıf boyanma "+", orta dereceli boyanma "++" ve kuvvetli boyanma "+++" olarak semikantitatif olarak skorlandı.

İstatistiksel yöntem

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ikili incelemeler için Tukey testi), parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi (ikili incelemeler için Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deneyin dördüncü gününde L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubundan iki, deneyin 6. gününde L-arjinin+kurkumin grubundan iki rat ex oldu.

Histolojik sonuçlar

Kontrol grubundaki ödem skoru L-arjinin ve L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubundakine göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında ödem bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. L-arjinin

grubundaki ödem skoru klinik olarak L-arjinin+kurkumin, L-arjinin+kaempferol ve L-arjinin+kurkumin+kaempferol gruplarından daha yüksek bulundu ($p > 0,05$). Kontrol grubundaki inflamasyon skoru L-arjinin grubundan daha düşük, L-arjinin grubundaki inflamasyon skoru L-arjinin+kaempferol ve L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($p < 0,05$). Kontrol grubundaki nekroz skoru L-arjinin ve L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubundakinden daha düşük tespit edildi ($p < 0,05$). Yine DMSO grubundaki nekroz skorlaması L-arjinin grubundakinden istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). L-arjinin grubundaki nekroz skoru L-arjinin+kurkumin, L-arjinin+kaempferol ve L-arjinin +kurkumin+kaempferol gruplarına göre daha yüksek hesaplandı ($p > 0,05$). L-arjinin grubundaki NF- κ B boyanma skoru kontrol ve DMSO grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Kontrol grubundaki skor L-arjinin+kurkumin grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). L-arjinin grubundaki NF- κ B boyanma skoru L-arjinin+kurkumin, L-arjinin+kaempferol ve L-arjinin+kurkumin+kaempferol gruplarına göre daha yüksek hesaplandı ($p > 0,05$). Pankreas dokularında incelenen histolojik parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Histolojik parametreler.

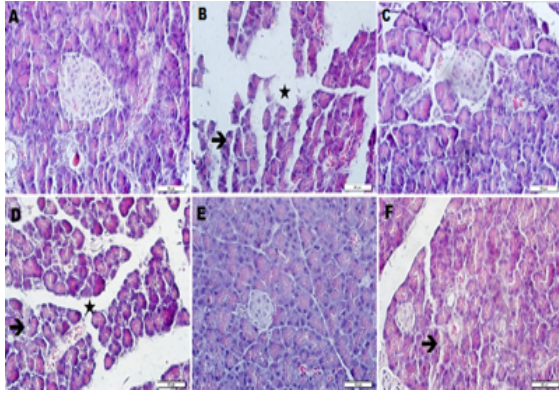
	Ödem (A.O \pm S.S)	İnflamasyon (A.O \pm S.S)	Nekroz (A.O \pm S.S)	NF- κ B (A.O \pm S.S)
Grup 1 (n=8)	0,38 \pm 0,52	0,75 \pm 0,46	0,5 \pm 0,53	0,25 \pm 0,46
Grup 2 (n=8)	2,5 \pm 0,53	2,88 \pm 0,35	2,88 \pm 0,35	2,75 \pm 0,46
Grup 3 (n=8)	1,38 \pm 0,52	1,5 \pm 0,76	1,25 \pm 1,04	0,38 \pm 0,52
Grup 4 (n=6)	1,33 \pm 0,52	1,83 \pm 0,75	1,67 \pm 0,52	1,67 \pm 0,52
Grup 5 (n=8)	1,38 \pm 0,52	1,4 \pm 0,53	1,63 \pm 0,92	1,25 \pm 0,46
Grup 6 (n=6)	2 \pm 0,63	1,17 \pm 0,41	2,33 \pm 0,52	1,33 \pm 0,52
Gruplar arası 'p'	0.0001 ^a (grup 1-2,1-6)	0.0001 ^b (grup 2-1, 2-5, 2-6)	0.0001 ^{c-d} (grup 2-1, 2-3, 1-6)	0.0001 ^{e-f} (grup 1-2, 3-2,1-4)

*Grup 1: Kontrol, Grup 2: L-Arjinin, Grup 3: DMSO, Grup 4: L-Arjinin+Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin+Kaempferol, Grup 6: L-Arjinin+Kurkumin+Kaempferol

** a:Grup 1 < grup 2 ve 6 ($p < 0,05$) d:Grup 6 > grup 1 ($p < 0,05$)
b:Grup 2 > grup 1,5 ve 6 ($p < 0,05$) e:Grup 2 > grup 1 ve 3 ($p < 0,05$)
c:Grup 2 > grup 1 ve 3 ($p < 0,05$) f:Grup 4 > grup 1 ($p < 0,05$)

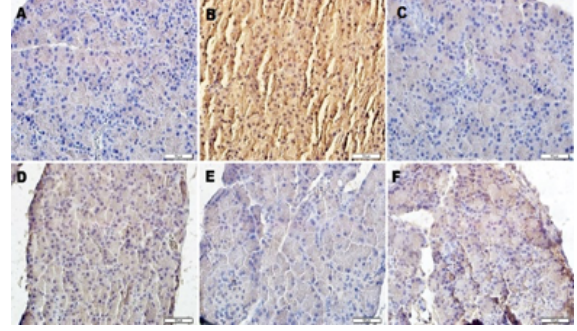
*** A.O:Aritmetik Ortalama, S.S: Standart Sapma

Hematoksilen-Eosin ile boyanan histoloji preparatları 400X büyütmede incelendi. Birinci ve 3. grupta pankreas normal görünümde izlendi, 2. grupta doku bütünlüğünün kaybolduğu, hücrelerin birbirleriyle bağlantısının azaldığı ve hücrelerde dejenerasyonun oldukça fazla olduğu gözlemlendi, 4. ve 6. grupta yapının biraz korunduğu ve dejeneratif hücrelerde azalma olduğu dikkati çekti, 5. grupta dejeneratif değişiklikler izlenmekle beraber bunların oldukça az olduğu ve doku bütünlüğünün korunduğu tespit edildi (Resim 1).



Resim 1. Hematoksilen- Eosin boyama. A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3 grup, D; 4.grup, E; 5. grup, F; 6. grup. Bar; 50µm, X400. Ok: Bütünlüğün kaybolduğu alanlar. Yıldız: Asinar hücre dejenerasyonu. Birinci ve 3. grupta pankreas normal görünümde izlendi, 2. grupta doku bütünlüğünün kaybolduğu hücrelerin birbirleriyle bağlantısının azaldığı ve hücrelerde dejenerasyonun oldukça fazla olduğu gözlemlendi, 4. ve 6. grupta yapının biraz korunduğu dejeneratif hücrelerde azalma olduğu dikkati çekti, 5. grupta dejeneratif değişiklikler izlenmekle beraber bunların oldukça az olduğu ve doku bütünlüğünün korunduğu gözlemlendi.

İmmunoperoksidaz boyama ile pankreas dokusunda NF-κB ekspresyonu en yoğun ikinci grupta izlendi. NF-κB ekspresyonu asinar hücrelerin çekirdeğinde değil sitoplazmik bölgesinde izlenmektedir (Resim 2).



Resim 2. İmmunoperoksidaz boyama. A; 1. grup, B; 2. grup, C; 3 grup, D; 4.grup, E; 5. grup, F; 6. grup. Bar; 50µm, X400. Pankreas dokusunda NF-κB ekspresyonu en yoğun 2. grupta izlendi. Ekspresyon asinar hücrelerde sitoplazmik olup çekirdekte reaksiyon gözlemlenmedi.

Biyokimyasal bulgular

Amilaz ve lipaz düzeyleri tüm gruplar arasında farklı değildi (sırasıyla p değerleri: 0,722-0,093). Tüm gruplarda SOD düzeyleri de arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,169$). Ancak SOD düzeyleri L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubunda diğer gruplara göre klinik olarak yüksekti ($p>0,05$). Yine SOD düzeyi L-arjinin grubunda kontrol ve diğer gruplara göre klinik olarak düşüktü ($p>0,05$). Katalaz düzeylerinde kontrol grubu ile L-arjinin +kurkumin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,019$), diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. En yüksek katalaz düzeyi kontrol grubundaydı. Ayrıca L-arjinin+kaempferol ile L-arjinin+kurkumin+kaempferol gruplarındaki katalaz düzeyi L-arjinin grubundan yüksek tespit edildi ($p>0,05$). Malondialdehid değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p=0,132$). Fakat en düşük MDA düzeyi L-arjinin+kurkumin+kaempferol grubunda bulundu. En yüksek MDA düzeyi L-arjinin grubundaydı. TNF-α düzeyleri kontrol grubu ve L-arjinin ile diğer gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,481$). Yine de en yüksek değer L-arjinin grubunda tespit edildi. IL-6 değerleri gruplar karşılaştırıldığında arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p=0,422$) (Tablo 3).

Tablo 3. Biyokimyasal analiz sonuçları.

	SOD (A.O±S.S)	Katalaz (A.O±S.S)	MDA (A.O±S.S)	TNF-α (A.O±S.S)	IL-6 (A.O±S.S)
Grup 1 (n=8)	0,5±0,6	9,49±1,77	0,31±0,12	64,81±4,55	2,58±0,34
Grup 2 (n=8)	0,2 ^b ±0,43	7,67±0,99	0,39 ^c ±0,04	70,3 ^d ±9,86	2,42±0,15
Grup 3 (n=8)	0,48±0,08	7,32±1,11	0,37±0,12	63,18±4,07	2,46±0,35
Grup 4 (n=6)	0,41±0,16	7,09 ^a ±0,99	0,33±0,06	65,47±7,36	2,44±0,26
Grup 5 (n=8)	0,41±0,32	8,46±1,17	0,34±0,07	64,74±6,8	2,55±0,1
Grup 6 (n=6)	0,74±0,56	7,93±0,74	0,28±0,03	64,47±9,69	2,67±0,2
Gruplar arası 'p'	0,169	0,019 ^a (Grup 1-4)	0,132	0,481	0,422

*Grup 1: Kontrol, Grup 2: L-Arjinin, Grup 3: DMSO, Grup 4: L-Arjinin+Kurkumin, Grup 5: L-Arjinin+Kaempferol, Grup 6: L-Arjinin+Kurkumin+Kaempferol

**a:Grup 4 < grup 1 (p<0,05), c:Grup 2 > grup 1,3,4,5,6 (p>0,05)
b:Grup 2 < grup 1,3,4,5,6 (p>0,05), d: Grup 2 > grup 1,3,4,5,6 (p>0,05)

***A.O:Aritmetik Ortalama, S.S: Standart S

Tartışma

L-arjinin ile oluşturduğumuz deneysel pankreatit modelinde kurkumin ve kaempferol gibi bitkisel kaynaklı ajanların pankreasdaki hasarı azaltıcı etkileri olduğunu gösterdik. Özellikle kaempferolün tek başına veya kurkumin ile kombine uygulanması histolojik olarak inflamasyonu belirgin olarak azaltmaktaydı. Amilaz ve lipaz değerlerinin gruplar arasında benzer çıkması ve biyokimyasal olarak pankreatitin gösterilememesi çalışmamızın başlıca kısıtlamasıydı. Ancak çalışmamızda histolojik olarak kontrol grubuna göre L-arjinin sayesinde pankreatit oluşturduğumuzu doğruladık. L-arjininin tetiklediği pankreatitin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Rat çalışmalarında L-arjinini üre ve L-ornitine dönüştüren L-arjinaz enzim aktivitesinin parsiyel inhibisyonu ile pankreatitin ortaya çıkması L-arjinin metabolitlerinden birinin pankreatiti tetiklediğini göstermektedir. L-arjinin ayrıca nitrik oksit sentaz enzimi için bir substrattır ve bu sayede nitrostatif ve oksidatif stresi de uyarmaktadır [12]. Akut pankreatit gelişiminde kemokinler tarafından inflamasyon bölgesine çekilen nötrofillerin rolü büyüktür. Nötrofiller inflamasyondaki etkisini MPO, proteazlar ve reaktif oksijen türleri üzerinden göstermektedir [13]. Daha önce yapılan çalışmalarda kurkuminin MAPK sinyal yolağını inaktifleştirdiği bu sayede inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. MAPK yolağının aktiveşmesi NF-kβ aktivasyonuna

yol açarak inflamatuvar yanıtın tetiklendiği bilinmektedir [14, 15].

NF-kβ aktivasyonu AP gelişiminde kilit role sahiptir. Patolojik kalsiyum geçişi ve reaktif oksijen türlerinin üretimi NF-kβ aktivasyonunda önemli bir aracıdır. NF-kβ aktivasyonu TNF-α, interleukin (IL)-1b, IL-2, IL-6 ve IL-18 gibi çeşitli sitokinlerin üretimini uyarmaktadır [16]. Çalışmamızda da AP grubunda NF-kβ ekspresyonu belirgin olarak yüksek izlendi. Kaempferolün ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun uygulanması NF-kβ ekspresyonunu azaltıcı etkiye sahipti. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. IL-6 düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmazken TNF-α pankreatit grubunda belirgin yüksek saptandı. TNF-α başlıca makrofajlardan salınmakta ve organ hasarlarında patofizyolojik mekanizmadan sorumlu başlıca sitokin rolünü üstlenmektedir [17]. Wang ve ark. [18] tarafından yapılan bir çalışmada da kurkuminin AP modelinde TNF-α düzeyini belirgin olarak azaltırken, IL-6 düzeylerinde değişiklik yapmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle kurkuminin akut pankreatitte inflamasyonun erken döneminde ise antiinflamatuvar etkilerinin yeterli olduğu ileri dönemde yetersiz kaldığını öne sürmüşlerdir. İnflamasyonla birlikte ortaya çıkar serbest oksijen radikalleri membran yapısındaki lipidleri peroksidasyona uğratmakta ve buda membran hasarı sonrasında otokatalitik reaksiyonları

uyarmaktadır. Lipid peroksidasyonunun ölçümü MDA düzeyleri ile yansıtılmaktadır. Pankreas dokusundaki inflamasyonla birlikte MDA'nın arttığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [19]. Çalışmamızda da MDA değerinin pankreatit grubunda diğer gruplardan yüksek olduğu ancak bunun anlamlı düzeyde olmadığı saptandı. SOD'da oksijen ve hidrojen peroksitin ters değişimini kontrol eden bir enzimdir. SOD hücre yapısında bulunan önemli bir antioksidandır ve inflamasyonla birlikte azalması beklenmektedir [20]. Çalışmamızda sadece pankreatit grubunda SOD düzeylerinin düşük bulunması, hasarın antioksidan mekanizmaları baskıladığını ve oksidatif stresin hakim olduğunu göstermektedir. Bir diğer antioksidan enzim olan katalaz çalışmamızda sadece kurkumin uygulanan grupta anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Kim ve arkadaşları tarafından yapılan araştırma kaempferolün pankreatitteki etkilerini araştırırken yegane çalışmadır. Bu çalışmada pankreatit modeli oluşturmak için serülein ve lipopolisakkarit kombinasyonu kullanılmış ve kaempferol ratlara oral olarak uygulanmıştır. Hipotez olarak çalışmamızdan belirgin farklılıklar içeren bu çalışmada da IRAK4 yolağı üzerinden kaempferolün inflamasyonu azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir [21]. Çalışmamızda histopatolojik olarak ödemin, inflamasyonun ve nekrozun en yoğun olduğu grup pankreatit oluşturulan ve herhangi bir ajan verilmeyen gruptu. NF- κ B ekspresyonu da en yoğun bu grubun pankreas dokularında izlendi. Kurkumin ve kaempferolün tek başına uygulanması pankreastaki ödemi azaltmakta iken kombine uygulandıklarında ödemi azaltıcı etkisinin olmadığı görüldü. Kaempferol ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun inflamasyonu belirgin azalttığı görüldü. İlginç olarak DMSO uygulanan grupta da pankreas dokusunda inflamasyonun arttığı izlendi. Kaempferol ve kurkuminin kombine uygulanmasının pankreas dokusunda nekrozu azaltıcı etkisi olmadığı izlenirken tek tek uygulanmaları dokudaki nekrozu azaltmaktaydı.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı olan iki deney grubundan ikişer rat olmak üzere toplam 4 ratın deney sırasında ölmesi ve histolojik olarak doğrulansa da biyokimyasal olarak pankreatitin gösterilememesiydi. Deneyde kullandığımız DMSO isimli çözücünün de pankreas dokusunda bir miktar inflamasyon ve ödeme yol açması çalışmamızın bir başka

kısıtlılığını oluşturmaktaydı. Çalışmamızın güçlü yönü ise kaempferol ve kurkumin gibi iki farklı antiinflamatuvar ajanın deneysel akut pankreatit modelinde bildiğimiz kadarıyla ilk kez uygulanmış çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak L-arjinin ile oluşturulan deneysel AP'de kaempferolün ve kaempferol-kurkumin kombinasyonunun özellikle histopatolojik olarak inflamasyonu ve nekrozu azalttığı bu sayede koruyucu etkileri olduğu görülmüştür. Daha çok sayıda rat üzerinde ve farklı bir çözücü kullanılarak yapılacak çalışmalarda bu etkin iki bitkisel ajanın akut pankreatitteki etkilerini gösteren araştırmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33:323-330. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>
2. Cavestro GM, Leandro G, Di Leo M, et al. A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:205-210. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.003>
3. Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R. The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology* 2007;7:436-446. <https://doi.org/10.1159/000108960>
4. Lundberg AH, Eubanks JW III, Henry J, et al. Trypsin stimulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas* 2000;21:41-51. <https://doi.org/10.1097/00006676-200007000-00050>
5. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:518-530. <https://doi.org/10.1002/bjs.5316>
6. Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Takacs T, McCarroll J, Saluja AK. The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut* 2008;57:259-267. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.124115>
7. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016;375:1972-1981. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505202>
8. Phillip V, Steiner JM, Algul H. Early phase of acute pancreatitis: assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:158-168. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.158>

9. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Schizas N, Kazazis C. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Res* 2015;35:645-651.
10. Chen X, Yang X, Liu T, et al. Kaempferol regulates MAPKs and NF-kappaB signaling pathways to attenuate LPS-induced acute lung injury in mice. *Int Immunopharmacol* 2012;14:209-216. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.07.007>
11. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, et al. Interleukin-10 prevents necrosis in murine experimental pancreatitis. *Gastroenterol* 1995;108:1917-1922. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90158-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90158-2)
12. Biczó G, Hegyi P, Berczi S, et al. Inhibition of arginase activity ameliorates L-arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2010;39:868-874. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d371f8>
13. Vonlaufen A, Apte MV, Imhof BA, Frossard JL. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis. *J. Pathol* 2007;213:239-248. <https://doi.org/10.1002/path.2231>
14. Kim D, Haynes CL. The role of p38 MAPK in neutrophil functions: single cell chemotaxis and surface marker expression. *Analyst* 2013;138:6826-6833. <https://doi.org/10.1039/c3an01076g>.
15. Yu S, Wang M, Guo X, Qin R. Curcumin attenuates inflammation in a severe acute pancreatitis animal model by regulating TRAF1/ASK1 signaling. *Med Sci Monit* 2018;24:2280-2286. <https://doi.org/10.12659/msm.909557>
16. Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, Mitnala S, Nageshwar Reddy D, Talukdar R. NF-kappaB in acute pancreatitis: mechanisms and therapeutic potential. *Pancreatol* 2016;16:477-488. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.05.001>
17. Grewal HP, Mohey el Din A, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF-alpha polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994;167:218-219. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90076-0](https://doi.org/10.1016/0002-9610(94)90076-0)
18. Wang Y, Chanyuan B, Kangkang W, Rui W, Jiayong W. Curcumin protects the pancreas from acute pancreatitis via the mitogenactivated protein kinase signaling pathway. *Molecular medicine reports* 2019;20:3027-3034. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019>
19. Tekin SO, Teksoz S, Terzioğlu D, Arıkan AE, Özcevik H, Uslu E. Use of infliximab in treatment of acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:167-172
20. Mylroie AA, Collins H, Umbles C, Kyle J. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:512-520. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(86\)90286-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(86)90286-3)
21. Kim SH, Park JG, Sung GH, et al. Kaempferol, a dietary flavonoid, ameliorates acute inflammatory and nociceptive symptoms in gastritis, pancreatitis, and abdominal pain. *Molecular nutrition & food research* 2015;59:1400-1405. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400820>

Teşekkür

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2018TIPF026

Polysomnography in normocapnic patients receiving domiciliary non-invasive mechanical ventilation due to chronic respiratory failure: is it really necessary?

Kronik solunum yetmezliği nedeniyle evde non-invaziv mekanik ventilasyon kullanan normokapnik hastalarda polisomnografi: gerçekten gerekli mi?

Gülgün Çetintaş Afşar, Eylem Tunçay

Gönderilme tarihi: 06.11.2019

Kabul tarihi: 14.12.2019

Abstract

Purpose: Sleep affects respiratory system and lung mechanisms in patients with respiratory diseases, thus hypercapnia and hypoxemia could be determined during sleep. Nowadays the usage of domiciliary non-invasive mechanical ventilation (NIV) have increased due to chronic respiratory failure (CRF). There is limited data about the polysomnographic features of the CRF patients requiring domiciliary NIV. The aim of this study was to evaluate the polysomnographic features of the domiciliary NIV patients.

Material and methods: This retrospective, cross sectional study was conducted in sleep laboratory between January 2016-2019. Patients who underwent polysomnography were evaluated and using domiciliary NIV were included. Patient characteristics, diagnosis, comorbid diseases, polysomnographic parameters, NIV usage hours, spirometry values, length of ICU stay were recorded. Appropriate statistical tests and analyzes were used.

Results: Among 1850 patients who underwent polysomnography between January 2017-2019, thirty-four patients who were followed-up by domiciliary NIV were included. 22 (64.7%) of the cases were female, mean age was 67±10 years and 82.4% were diagnosed COPD. Total sleep time was 347.2±61.5 minutes and sleep efficiency was 68±13%. N1, N2, N3 and REM sleep percentage of total sleep time was 5.5 (4.6-8), 62.6 (59-69), 19.7 (13-27), 7.9 (5-13.5) respectively. NIV usage hours in ICU and out-patient clinic were 7 (6-8), 3.3 (2.1-4.4) hours respectively.

Conclusion: Abnormal sleep architecture and sleep related abnormalities can be seen in patients with CRF using domiciliary NIV. In normocapnic CRF patients with domiciliary NIV, who has low compliance to devices, polysomnography should be performed to evaluate sleep features and the effect of NIV device on sleep.

Key words: Polysomnography, domiciliary non-invasive mechanical ventilation, Sleep apnea, chronic respiratory failure.

Çetintaş Afşar G, Tunçay E. Polysomnography in normocapnic patients receiving domiciliary non-invasive mechanical ventilation due to chronic respiratory failure: is it really necessary? Pam Med J 2020;13:109-117.

Özet

Amaç: Uyku, solunum yolu hastalıkları olan hastalarda solunum sistemini ve akciğer mekanizmalarını etkiler, uyku sırasında hiperkapni ve hipoksemi gelişebilir. Günümüzde evde non-invaziv ventilasyonun (NIV) kullanımı kronik solunum yetmezliğe (KSY) bağlı olarak artmıştır. Evde NIV kullanan hastaların polisomnografik özellikleri ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, evde NIV kullanan hastalarının polisomnografik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif, kesitsel çalışma, Ocak 2016-2019 tarihleri arasında uyku laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Uyku laboratuvarında polisomnografi yapılan hastalar içinde KSY'ye bağlı evde NIV kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta özellikleri, tanı, komorbid hastalıklar, polisomnografik parametreler, evde NIV kullanım saatleri, spirometri değerleri, yoğun bakım kalış süresi kaydedildi. Uygun istatistiksel testler ve analizler kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya Ocak 2017-2019 yılları arasında polisomnografi yapılan 1850 hasta arasında, KSY nedeniyle evde NIV kullanan otuz dört hasta dahil edildi. Olguların 22'si (%64,7) kadındı, yaş ortalaması 67±10 idi ve % 82,4'üne KOAH tanısı mevcuttu. Toplam uyku süresi 347,2±61,5 dakika ve uyku etkinliği %68±13 idi. Toplam uyku süresinin N1, N2, N3 ve REM uyku yüzdeleri sırasıyla 5,5 (4,6-8), 62,6 (59-69), 19,7 (13-27), 7,9 (5-13,5) idi. Yoğun bakım ünitesinde yatışları esnasında NIV kullanımı 7 (6-8) saat, evde 3,3 (2,1-4,4) saat idi.

Sonuç: Evde NIV kullanan KSY hastalarında anormal uyku yapısında anormallikler görülebilir. Normokapnik KSY hastalarında evde NIV cihaz uyumu az olan hastaların, uyku özelliklerini ve NIV cihazının uyku üzerindeki etkisini değerlendirmek için polisomnografi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Polisomnografi, evde noninvaziv ventilasyon, uyku apne, kronik solunum yetmezliği.

Çetintaş Afşar G, Tuncay E. Kronik solunum yetmezliği nedeniyle evde non-invaziv mekanik ventilasyon kullanan normokapnik hastalarda polisomnografi: gerçekten gerekli mi? Pam Tıp Derg 2020;13:109-117.

Introduction

Sleep is a global state with unclear functions and significant changes in the respiratory system occur during sleep [1]. Sleep has effect on breathing, via central respiratory control, lung mechanics, respiratory muscle contractility and also causes hypercapnia, hypoxemia in REM sleep, especially in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients [2].

Over the past decade, domiciliary use and indications of non-invasive mechanical ventilation (NIV) have increased due to chronic respiratory failure [3]. NIV is usually applied during sleep and its usage at home recently increases. When the group of patients with chronic respiratory failure (CRF) using domiciliary NIV were examined; majority of the cases were COPD, followed by neuromuscular diseases, chest wall diseases and obesity hypoventilation syndrome [4].

In recent studies, improvement in respiratory mechanics, hypercapnia and hypoxemia, improved sleep quality and quality of life, increased benefit from pulmonary rehabilitation was shown in patients receiving domiciliary NIV treatment [5-8]. However, there is not adequate data about the polysomnographic features of the normocapnic CRF patients requiring domiciliary NIV [9].

The aim of this study was to evaluate the polysomnographic features of normocapnic domiciliary NIV patients. During the long term follow-up of the normocapnic CRF patients', we thought that polysomnographic features may help the clinicians in daily practice, with regard to device cessation and the type of NIV device together with clinical and laboratory findings.

Methods

This retrospective, observational, cross sectional study was conducted in a tertiary teaching hospital for chest diseases and thoracic surgery center, Sleep Laboratory between January 2016-2019.

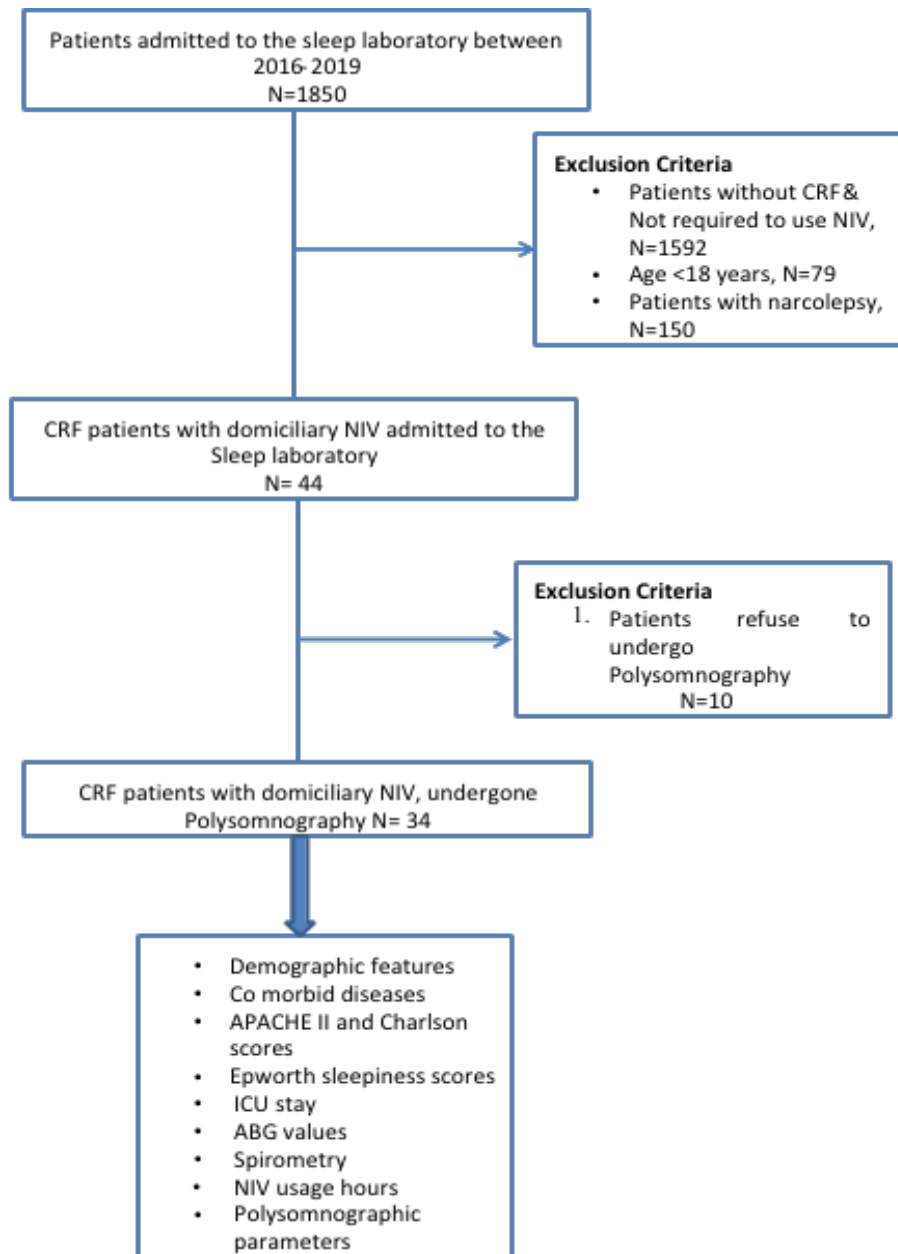
The University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training Hospital local ethics committee approved the study (number/date, 077/21.08.2019) and it was in accordance with the Declaration of Helsinki. Due to the retrospective nature of the study design, informed consent from patients to review their medical records was not obtained, patient data was de-identified.

Patients

Between 2017 and 2019, patients who underwent polysomnography in our sleep laboratory were retrospectively evaluated. Patients who were referred to sleep disorders clinic from chronic respiratory failure outpatient clinic were examined. The 'chronic respiratory failure outpatient clinic' was designed for patients receiving long-term oxygen therapy (LTOT), non-invasive mechanical ventilation (NIV) and invasive mechanical ventilation (IMV), for obstructive and restrictive lung diseases such as kyphoscoliosis, obesity hypoventilation, obstructive sleep apnea, neuromuscular diseases, bronchiectasis, COPD, asthma, tuberculosis sequelae and tracheostomized patients. One, three and six-month follow-ups were performed after discharge from ICU.

Obstructive lung disease was defined according to pulmonary function test as if forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC) was equal or less than 70%. If FEV₁/FVC was less than 70% , it was accepted as restrictive lung diseases [10].

Patients using domiciliary NIV due to CRF and had undergone Polysomnography test was evaluated and included to the present study. The flowchart of the study was summarized in Figure 1.



CRF, Chronic respiratory failure; NIV, non-invasive mechanical ventilation; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation; ICU, intensive care unit; ABG, arterial blood gas.

Figure 1. Flow Chart of the study.

Definition of Chronic Respiratory failure

According to arterial blood gas values, chronic hypercapnic and hypoxemic respiratory failure; was defined as pH above 7.45 and PaCO₂ above 45mmHg and PaO₂ below 55mmHg if patients were in clinically stable state [11, 12].

Reasons for Domiciliary NIV and application of Domiciliary NIV

Domiciliary NIV and long term oxygen therapy was given according to national long-term domiciliary NIV indications [13].

Pressure support ventilation was applied to all domiciliary NIV patients. NIV was administered in the spontaneous/timed (ST) or spontaneous (S) mode with regard to patients synchrony with the ventilator and the ABG values. According to

the tolerance and compatibility of the patient, fullface or oronasal interfaces were used.

Oxygen supplement was added in order to maintain oxygen saturation of 88-92%. Inspiratory positive airway pressure and expiratory positive airway pressure were adjusted according to patients' comfort and arterial blood gas values.

Patients and/or their relatives were trained for domiciliary NIV use before discharge from ICU by senior ICU nurse. One, three and six-month follow-ups were performed after discharge from the ICU.

Domiciliary NIV Compliance

Poor domiciliary NIV compliance was defined as, intermittent use <4 hours/day [14]. NIV use hours was calculated as, total usage hours obtained from NIV device was divided into hours from the NIV initiation day at home to control day in ICU out-patient clinic.

Polysomnography

Polysomnography recordings for all patients were performed full-night and during the spontaneous sleep, using the Neurosoft (Neuron spectrum5, Ivanovia, Russia) brand polysomnography device, in the sleep laboratory and under the supervision of technician. Electroencephalography, electrooculography, chin and tibial electromyography, and electrocardiography were recorded. Airflow was measured using nasal-oral "thermistor" respectively. Chest and abdominal belts were used for ventilator effort during breathing. The scoring was based on the AASM 2012 criteria. In spite of continued breathing effort, pauses in airflow for more than 10 seconds were considered as obstructive apnea, and hypopnea was defined as more than 50% reduction in airflow resulting in 3% oxyhemoglobin desaturation. Apnea hypopnea index (AHI) was determined by calculating mean apnea and hypopnea per hour during sleep time [15]. If the AHI score was 5 or higher, the patient was considered OSA.

Data recorded

Patient characteristics, diagnosis, comorbid diseases, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation and Charlson scores, Epworth sleepiness scores, polysomnographic

parameters (sleep cycles, total sleep duration, supine AHI, nonsupine AHI, rapid eye movement (REM) AHI, non REM AHI, mean and minimum oxygen saturation, duration to Sleep onset, and number of awakenings), NIV usage hours at home, spirometry values in outpatient clinic, and arterial blood gas (ABG) values (in ICU and out patient clinic), length of ICU stay, were recorded.

Statistical analyses

Descriptive analysis was used to investigate patient demographics and clinical data. The SPSS 20.0 program was used for analysis. Groups were compared using the Mann-Whitney U-tests for non-parametric, continuous variables, or student's t-tests for parametric continuous variables. The median with interquartile range was employed for non-parametric, continuous variables, and the mean \pm standard deviation was used for parametric continuous variables. Count and percentage were used when applicable.

Results

Between January 2017-2019, 1850 patients who underwent polysomnography in sleep laboratory were retrospectively evaluated. Among these patients, thirty-four patients who had previously been hospitalized in the respiratory intensive care unit for respiratory failure and were followed-up by domiciliary NIV treatment after discharge were included in the study.

The mean age of the patients' was 67 ± 10 years and 22 (64.7%) were female. 82.4 of the patients were COPD. Demographic features of the patients were summarized in Table 1.

Total sleep time was 347.2 ± 61.5 minutes and sleep efficiency was $68\pm 13\%$. Sleep and REM latency was determined as 19 (13-40), 183 (108-321) minutes respectively. N1, N2, N3 and REM sleep percentage of total sleep time was 5.5 (4.6-8), 62.6 (59-69), 19.7 (13-27), 7.9 (5-13.5) respectively. 70.6% of OSAS patients were accompanied with nocturnal desaturation. The central apneas that determined among the domiciliary NIV patients were 0 (0-2).

Table 1. Characteristics of patients with domiciliary NIV who underwent PSG.

Variables	n	Values
Gender, male,(n,%)	22	64.7
Age, mean (\pm SD) (year)	34	67 \pm 10
Body mass index, mean (\pm SD) (kg/m ²)	32	30 \pm 7.4
Cigarette median (IQR) (pack/year)	25	40 (30-45)
Non-smoker, (n,%)	10	29.5
Smoker, (n,%)	1	2.9
Ex-smoker, (n, %)	23	67.6
Diagnoses for ICU demand		
COPD, (n, %)	28	82.4
OHS, (n, %)	1	2.9
OSAS, (n,%)	1	2.9
Bronchiectasis, (n,%)	4	11.8
ILD, (n,%)	1	2.9
Comorbidities		
CHF, (n,%)	14	41.2
CAD, (n,%)	6	17.6
Diabetes Mellitus, (n, %)	14	41.2
Atrial fibrillation, (n, %)	5	14.7
Tuberculosis sequelae, (n,%)	2	5.9

NIV, Non-invasive mechanical ventilation; PSG, polysomnography; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OHS, obesity hypoventilation syndrome; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; ILD, interstitial lung disease; CHD, congestive heart failure; CAD, coronary artery disease; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Polysomnographic parameters of the domiciliary NIV patients were summarized in Table 2. NIV usage hours in ICU and outpatient clinic were 7 (6-8) and 3.3 (2.1-4.4) hours respectively. ICU and outpatient clinic parameters of domiciliary NIV patients were summarized in Table 3.

Discussion

In the present study, abnormal sleep architecture, prolonged sleep and REM latency, decreased sleep efficiency and frequent awakenings were determined among the CRF patients with domiciliary NIV. All patients were accompanied with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and 70% of them had nocturnal oxygen desaturation

In normal sleep, nonREM stage 1 is nearly 2-5% of total sleep time, nonREM stage 2 is 45-55%, nonREM Stage 3 is 20% and REM is 20-25% [16]. Sleep stages, sleep latency and

duration may vary due to age, sex, medications, comorbidities [17]. Sleep quality has been decreased and sleep disturbances occur frequently in COPD patients, whereas most of these symptoms were ignored by clinicians and patients as well [18]. McSharry et al. showed that patients with severe COPD had impaired sleep quality, altered sleep architecture with diminished REM sleep, decreased non-REM sleep stage 3 (N3) and sleep efficiency [19]. In the present study, decreased N3 and REM sleep was observed in CRF patients (82.4% was COPD) with domiciliary NIV. Since the COPD rate is very high among the study group, our findings are similar with the other studies [19, 20]. Nocturnal oxygen desaturation, arousals, wheezing and cough due to COPD might be the reason of sleep division and decreased sleep latency.

Table 2. Polysomnographic parameters of patients with domiciliary NIV.

Variables	n	Values
ESS, median(IQR)	34	3 (1-5)
Total sleep time, mean(\pm SD), (minute)	34	347.2 \pm 61.5
Sleep efficiency, mean(\pm SD), (%)	34	68 \pm 13
Sleep latency, median(IQR), minute	34	19 (13-40)
REM latency, median(IQR), minute	34	183 (108-321)
REM number, median(IQR)	34	2 (1-4)
WASO, median(IQR), minute	34	103.8 (69.5-132.5)
Number of awakenings, median(IQR)	34	18 (12-23)
Sleep stage percentage of TST		
N1, median(IQR)	34	5.5 (4.6-8)
N2, median (IQR)	34	62.6 (59-69)
N3, median(IQR)	34	19.7 (13-27)
REM, median(IQR)	34	7.9 (5-13.5)
Minimum oxygen saturation, mean(\pm SD),%	34	69 \pm 14
Minimum oxygen saturation REM, mean(\pm SD), %	34	76 (66-82)
Mean oxygen saturation, median(IQR),%	34	89 (87-91)
Mean oxygen saturation REM, median(IQR), %	34	87 (83-89)
Mean oxygen saturation non-REM, median(IQR), %	34	90 (87-91)
Oxygen saturation<90, median (IQR),%	34	85.4 (34.9-100)
AHI, median(IQR)	34	24.3 (13-42)
Supin AHI, median(IQR),	34	37.7 (15.8-67.3)
Non-supin AHI, median(IQR),	34	18.6 (9-36.6)
REM AHI,	34	31.4 (20-41.2)
Non-REM AHI, median(IQR),	34	23.5 (12.4-41)
Type of OSAS		
OSAS, (n,%)	7	20.6
OSAS+ nocturnal hypoxia, (n,%)	24	70.6
Positional OSAS, (n,%)	2	5.9
REM OSAS, (n, %)	1	2.9
Central apne, median(IQR)	34	0(0-2)

NIV, Non-invasive mechanical ventilation; ESS, Epworth sleepiness scale; WASO, wake after sleep on set; TST, total sleep time; REM, rapid eye movement; AHI, apnea hypopnea index; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Table 3. ICU out patient clinic and ICU features of domiciliary NIV patients.

Variables	n	Values
Non invasive mechanical ventilation days, median (IQR)	26	6 (5-8)
Invasive mechanical ventilation days, median (IQR)	14	1 (0-2)
NIV use in ICU, median (IQR), hour	26	7 (6-8)
NIV use in out-patient clinic, median (IQR), hour	28	3.3 (2.1-4.4)
Arterial blood gase values		
ph during ICU discharge, median (IQR)	26	7.43 (7.40-48)
PCO ₂ during ICU discharge, mean(\pm SD), mmHg	26	52 \pm 8
PO ₂ during ICU discharge, median (IQR), mmHg	26	91 (83-98)
HCO ₃ during ICU discharge, mean(\pm SD), mEq/l	26	34 \pm 4
Oxygen saturation during ICU discharge, mean (\pm SD), %	26	97 \pm 3
ph during ICU outpatient clinic, median (IQR)	28	7.42 (7.39-7.43)
PCO ₂ during ICU outpatient clinic, mean(\pm SD), mmHg	28	52 \pm 8
PO ₂ during ICU outpatient clinic, mean(\pm SD),mmHg	28	74 \pm 14
HCO ₃ during ICU outpatient clinic, mean(\pm SD), mEq/l	28	28 \pm 3
Oxygen saturation during ICU outpatient clinic, mean(\pm SD), %	25	94 \pm 3
APACHE II score, median (IQR)	26	16 (12-22)
Charlson score, median (IQR)	26	4 (3-5)

ICU, Intensive care unit, NIV, noninvasive mechanical ventilation; PCO₂, partial carbon dioxide pressure, PO₂, partial oxygen pressure, HCO₃, bicarbonate; IQR, interquartile range; SD, standard deviation. APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation.

Co-existence of OSAS and COPD were defined as 'Overlap Syndrome'. Morning headache is an important symptom for the accompanying OSAS especially in obese, snoring, COPD patients receiving oxygen therapy [21]. In the present study, nearly half of the study population had snoring and day time sleepiness however 17% had witnessed apnea. According to body mass index calculation, our study group was obese (median, 30 \pm 7.4 kg/m²). In a recent study conducted in patients with mild COPD, OSAS was found to be 3% [22]. But there is no adequate data about the prevalence of OSAS in CRF patients with domiciliary NIV. In the present study, all patients in the study group had OSAS and nocturnal desaturation, besides majority were COPD.

Several factors related to COPD may protect against the development of OSA, such as cachexia due to systemic inflammation in COPD, diminished REM sleep and using theophylline for medication [23, 24]. However, fluid shift in supine position due to cor pulmonale, upper airway oedema caused by cigarette smoking, fat deposition due to corticosteroid therapy triggers the development of OSA in COPD

patients [25, 26]. In the present study all patients were accompanied with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and majority of the CRF cases were COPD.

Reduction in accessory muscle activity and loss of tonic activity in intercostal muscles during REM sleep causes hypoventilation especially in severe COPD patients [2]. In our study, severe oxygen desaturation was observed in REM sleep. Mc Evoy et al. showed small but significant increase in REM sleep and decrease in transcutaneous PCO₂ with NIV treatment [26]. In the present study, the effects of NIV treatment on sleep stages were not investigated but PCO₂ values were compared as outpatient clinic and discharge values. In out patient clinic CRF patients had lower PCO₂ values than the discharge. Additionally, according to data obtained from ICU out-patient clinic, NIV compliance was low in CRF patient with domiciliary NIV. It was shown that low NIV compliance was failed to normalize sleep architecture and gas exchange during sleep [26]. In the present study, NIV compliance on sleep architecture was not evaluated.

There are some limitations of our study. The sample size was modest compared to other studies analyzing the polysomnographic features of the domiciliary NIV patients. Our study population consists of severe CRF patients mostly COPD, thus our findings can not be generalized to the whole CRF patients. The strength of this study lies in the fact that all the CRF were followed-up after ICU discharge by the same ICU team, which consisted of intensivists and pulmonologists, and the polysomnography recordings was performed by the same clinicians consisted of pulmonology. Therefore larger-scale studies are warranted in CRF patients.

In conclusion, present study demonstrates abnormal sleep architecture and sleep related abnormalities in patients with CRF using domiciliary NIV. In normocapnic CRF patients with domiciliary who are planned to cessate NIV due to low compliance, polysomnography should be performed before the cessation of NIV. Polysomnography together with clinical findings, sleepiness scores, arterial blood gase values would help the clinicians in daily practice.

Conflict of interest: No conflict of interest is declared by the authors.

References

1. Tsai SC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep related disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:124-128. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000351>
2. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000;117:48-53. https://doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.48S
3. Gouda P, Chua J, Langan D, Hannon T, Scott A, O'Regan A. A decade of domiciliary non-invasive ventilation in the west of Ireland. *Ir J Med Sci* 2017;186:505-510. <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1516-5>
4. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: Results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25:1025-1031. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00066704>
5. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-147. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70326-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70326-4)
6. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480-487. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00404002>
7. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.037424>
8. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293-306. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145106>
9. Sady CC, Freitas US, Portmann A, Muir JF, Letellier C, Aguirre LA. Automatic sleep staging from ventilator signals in non-invasive ventilation. *Comput Biol Med* 2013;43:833-839. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.04.011>
10. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease; updated 2014 Available from: <http://www.goldcopd.org>. Accessed September 14, 2019.
11. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 2007;132:711-720. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2643>
12. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534. <https://doi.org/10.1378/chest.116.2.521>
13. Social Security Institution Health Practice Statement (SUT). (2016 June). Published Online. Retrieved from: 12.04.2018. Accessed September 14, 2019.
14. Zikyri A, Pastaka C, Gourgoulianis KI, et al. Hypercapnic COPD patients and NIV at home: is there any benefit? Using the CAT and BODE index in an effort to prove benefits of NIV in these patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2191-2198. <https://doi.org/10.2147/COPD.S152574>
15. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
16. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005:13-23.

17. Ancoli-Israel S. Normal human sleep at different ages: sleep in older adults. In: Sleep research society, eds. SRS basics of sleep guide. Sleep in older adults. Westchester: IL 2015;21-26.
 18. Agustí A, Hedner J, Marin JM, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011;20:183-194. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004311>
 19. McSharry DG, Ryan S, Calverley P, et al. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:1119-1124. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02217.x>
 20. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-433. <https://doi.org/10.1164/arrd.1982.126.3.429>
 21. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-661.
 22. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-149. <https://doi.org/10.1159/000084044>
 23. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest* 1992;101:753-757. <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.753>
 24. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:692-700. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0347PP>
 25. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2013;591:1179-1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>
 26. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Australian trial of non-invasive ventilation in chronic airflow limitation (AVCAL) study group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-566. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.108274>
- 077/21.08.2019) and it was in accordance with the Declaration of Helsinki.

Acknowledgement

The authors thank to Zuhail Karakurt for participating in the design of the study and editing the manuscript.

The University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Chest Surgery Training Hospital local ethics committee approved the study (number/date,

Primeri bilinmeyen maligniteli hastaların değerlendirilmesinde ¹⁸F-FDG PET/BT'nin rolü

The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with cancer of unknown primary

Aziz Gültekin, Tarık Şengöz

Gönderilme tarihi: 06.12.2019

Kabul tarihi: 17.12.2019

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin primeri bilinmeyen kanserli hastalarda primer kanseri saptamadaki etkinliğini araştırmak ve PET/BT sonuçlarını histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimize primeri bilinmeyen malignite ötanısıyla başvuran ve ¹⁸F-FDG PET/BT taraması yapılan 134 hastanın bilgileri hastane bilgi sisteminden incelendi. Bu hastalardan histopatolojik incelemesi tamamlanmış olan 114'ünün PET/BT taramaları iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. PET/BT sonuçları histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. ¹⁸F-FDG PET/BT'nin sensitivite, spesifite ve doğruluk oranları hesaplandı. Bu hasta serisinde doğrulanmış primeri bilinmeyen kanser oranı hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamıza 56 kadın, 58 erkekte oluşan, yaşları 13-90 arasında 114 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı: 60,53±17,04 yıl idi. Histopatolojik olarak 73 (%64) hasta malign, 41 (%36) hasta benign idi. ¹⁸F-FDG PET/BT'ye göre primer veya metastatik olarak toplam 83 (%73) hasta malign, 31 (%27) hasta benign olarak değerlendirildi. ¹⁸F-FDG PET/BT histopatolojik olarak malignitesi kanıtlanmış 73 hastanın 65'inde (%89) primer odağı doğru tespit edebildi. ¹⁸F-FDG PET/BT, 73 hastanın 8'inde (%11) primer tümör bölgesini tanımlayamadı. Bu sekiz hastanın üçü plazma hücreli myelom ve bir hasta lenfoma idi. Bu nedenle 4 (%6) hasta doğrulanmış primeri bilinmeyen kanser olarak kabul edildi. Genel olarak, tanısal doğruluk %78, duyarlılık %89, özgüllük %56, pozitif öngörü değeri %78,5, negatif öngörü değeri %74 olarak bulundu.

Sonuç: ¹⁸F-FDG PET/BT primeri bilinmeyen malignite hastalarında tüm vücut tarama avantajı ve sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle primer kanser odağını belirlemede oldukça başarılıdır.

Anahtar kelimeler: Primeri bilinmeyen kanser, florodeoksiglukoz, pozitron emisyon tomografisi.

Gültekin A, Şengöz T. Primeri bilinmeyen maligniteli hastaların değerlendirilmesinde ¹⁸F-FDG PET/BT'nin rolü. Pam Tıp Derg 2020;13:119-127.

Abstract

Purpose: The aim of this retrospective study is to investigate the efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT in detecting primary cancer in patients with cancer of unknown primary and to compare PET/CT results with histopathological results.

Materials and methods: The data of 134 patients who presented to our clinic with the diagnosis of malignancy with unknown primary and underwent ¹⁸F-FDG PET/CT scan were examined from the hospital information system. PET/CT scans of 114 of these patients, whose histopathological examination was completed, were re-evaluated by two experienced nuclear medicine specialists. PET/CT results were compared with histopathological findings. Sensitivity, specificity and accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT were calculated. In this patient series, the ratio of the confirmed cancer of unknown primary was calculated.

Results: Aged between 13-90 years, 114 patients, consisting of 56 women and 58 men were included in our study. The mean age of the patients was 60.53 ± 17.04 years. Histopathologically, 73 (64%) patients were malignant and 41 (36%) patients were benign. According to ¹⁸F-FDG PET/CT, 83 (73%) patients were evaluated as malignant and 31 (27%) patients as benign or primary or metastatic. ¹⁸F-FDG PET/CT was able to accurately detect primary focus in 65 (89%) of 73 patients with histopathologically confirmed malignancy. ¹⁸F-FDG PET/CT could not identify the primary tumor site in 8 (11%) of 73 patients. Three of these eight patients were plasma cell myeloma, and one patient was lymphoma. Therefore, 4 (6%) patients were accepted as confirmed cancer of unknown primary. Overall, the diagnostic accuracy sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value were 78%, 89%, 56%, 78.5%, 74% respectively.

Conclusion: ¹⁸F-FDG PET/CT is highly successful in determining the primary cancer focus in patients with cancer of unknown primary due to its full body scanning advantage and high sensitivity.

Key words: Cancers of unknown primary, fluorodeoxyglucose, positron emission tomography.

Aziz Gültekin, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: agulteakin@pau.edu.tr, (orcid.org/0000-0002-0311-8077) (Sorumlu yazar)

Tarık Şengöz, Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: tsengoz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2621-7585)

Gültekin A, Şengöz T. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with cancer of unknown primary. Pam Med J 2020;13:119-127.

Giriş

Kanser %10-15 hastada metastazla ortaya çıkar [1]. Bu hastaların birçoğunda taramalarda primer kanser odağı saptanır. Fakat %3-5 hastada tüm incelemelere rağmen primer kanser saptanamaz [2]. Primeri bilinmeyen kanser (PBK) veya okült primer neoplazm olarak adlandırılan bu durum, kapsamlı klinik araştırmalar yapıldıktan sonra primer yerleşim yeri bulunamayan malign, yaygın metastatik hastalık olarak tanımlanır [3]. Biyolojik özellikleri, klinik davranış biçimleri ve atipik metastaz dağılımı nedeniyle diğer primer tümörlerden ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmektedir [3, 4].

PBK dünya çapında sekizinci sık görülen en yaygın kanser olup, tüm kanserlerin %2,3-5'ini oluşturur. PBK her iki cinsiyette de kanserle ilişkili hastalık nedeniyle ölümün üçüncü ve dördüncü en yaygın sebebidir [3, 5, 6]. PBK çok heterojen bir kanser grubudur. Genellikle hızlı ilerler ve tedaviye dirençlidir. İyi bir prognoz elde etmek ve başarılı bir tedavi, alt gruplardaki hastaları inceleyerek mümkündür [7]. Son çalışmalara göre, ortalama sağkalım bir yıldan daha azdır. Prognozda en önemli faktörler metastaz bölgesi ve histolojik tiptir. PBK insidansı 60-75 yaş arasındaki hastalarda en yüksektir [8].

PBK öntanidan kesinleştirilmiş tanı sürecine kadar üç grupta tanımlanmaktadır. Primer tümör bölgesi tanımlanmamış metastaz (PBM), ispatlanmamış (provisional) PBK (iPBK) ve doğrulanmış PBK (dPBK). PBK'li hastalarda primer tümör bölgesinin saptanması önemlidir. Çünkü primer tümörün erken saptanması hastanın tedavisinin erken başlamasını sağlar ve prognozu iyileştirir [6]. Primer tümör bölgesinin düşük tespit oranı tümörün boyutu ve tümörün biyolojik davranışı ile ilişkili olabilir. Klinik olarak kanserden şüphelenilen olgularda öncelikle konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal ve hematolojik incelemeler yapılır. Tüm bu incelemelere rağmen bazen primer tümör odağı tespit edilemez. Flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (¹⁸F-FDG PET/BT) kanser hastalarının teşhis ve takibinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Kwee ve ark. [9] yaptığı bir meta analizde ¹⁸F-FDG PET/BT, konvansiyonel

yöntemlerle tespit edilemeyen primer tümörü %37 (22-73) oranında tespit etmiştir. ¹⁸F-FDG PET/BT, tüm vücut tarama avantajı ve tümör dokusunu tespit etmedeki sensitivitesi nedeniyle PBK hastalarında önemli faydalar sağlar. Ayrıca doğru biyopsi yerinin tespitinde ve malignite tespit edilen vakaların evrelendirilmesinde faydalıdır.

Bu çalışmanın amacı PBK öntanısıyla ¹⁸F-FDG PET/BT taraması yapılan olgularda, PET/BT'nin tanısız etkinliği ortaya çıkarmaktır.-

Gereç ve yöntem

Hastalar

Nükleer Tıp kliniğine PBK öntanısıyla gönderilen ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle metastaz veya metastaz şüpheli lezyon tespit edilen ve primer tümör odağı saptanamayan ardışık 134 hastanın bilgileri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan histopatolojik incelemesi yapılan 114 hastanın [ortalama yaş 60,53±17,04 yıl (13-90 yıl); 58 E, 56 K] ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu araştırma için lokal Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (60116787-020/88527). Önceden kanser öyküsü bulunan, kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi kansere yönelik tedavi görmüş hastalar çalışmadan dışlandı.

¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme

Tüm hastalar ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemeye önce yazılı olarak bilgilendirildi. PET/BT incelemesi sırasında hastalara 6 saatlik açlık sonrası, açlık kan glukoz değeri <200 mg/dl iken intravenöz 3,7 MBq/kg ¹⁸F-FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra görüntüler, Gemini TF TOF PET/BT (Philips, Cleveland, Ohio, USA) cihazında elde edildi. Emisyon görüntüleri 1,5 dakika/yatak pozisyonunda alındı. Transmisyon görüntüleri, düşük doz BT (50-120 mAs, 90-140 kvp, 16 kesit, 5 mm kesit kalınlığı) ile elde edildi. Görüntüleme, kafa tavanından ayak ucuna dek yapıldı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu yapılmadı. Seçilmiş hastalarda oral kontrast uygulandı. BT bilgileri ve OSEM algoritması

(33 subset, 3 iterasyon) kullanılarak PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi yapıldı. PET imajları, time of flight, BT ile atenüasyon düzeltmeli iterative rekonstrüksiyon yöntemi ile rekonstrükte edildi ve füzyon görüntüleri transvers, sagittal ve koronal kesitler oluşturuldu (5 mm kesit kalınlığı). Görüntüler Philips fusion viewer software 2.1 programında (Philips Healthcare, Netherlands) değerlendirildi.

¹⁸F-FDG PET/BT imajlarının değerlendirilmesi

Deneyimli (6-16 yıl) iki nükleer tıp uzmanı retrospektif yöntemle, görsel ve yarı kantitatif olarak PET/BT görüntülerini inceledi. Nükleer tıp doktorları hastaların klinik geçmişi hakkında hastane bilgi sistemi üzerinden bilgilere ulaştı ve tüm PET/BT sonuçları için fikir birliğine vardı. PET/BT sonuçları ile hastaların histopatolojik sonuçları karşılaştırıldı.

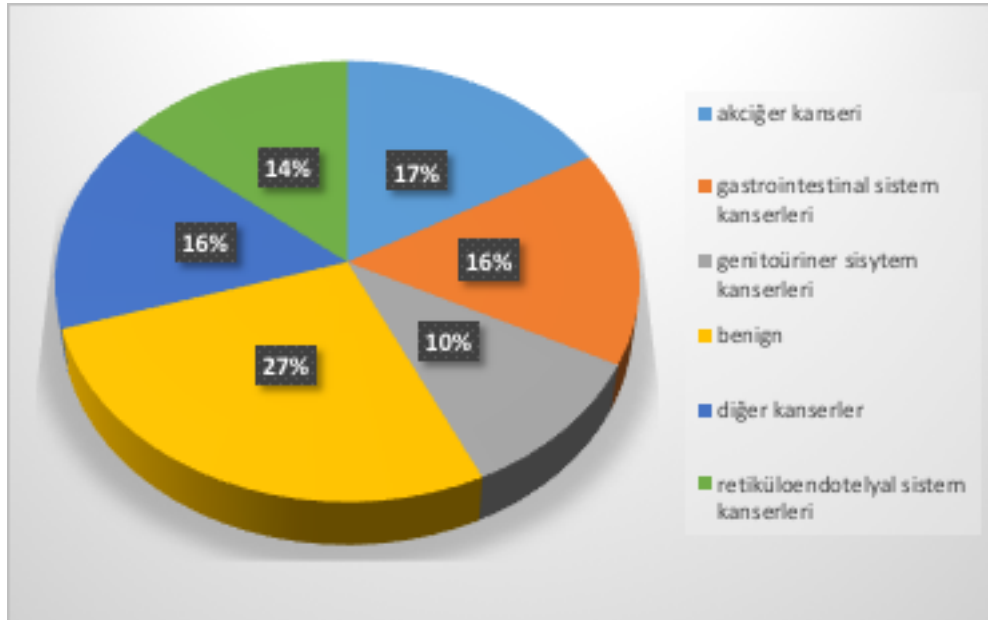
İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analiz SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. İstatistiksel analiz için nonparametrik Mann-Whitney testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerler istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

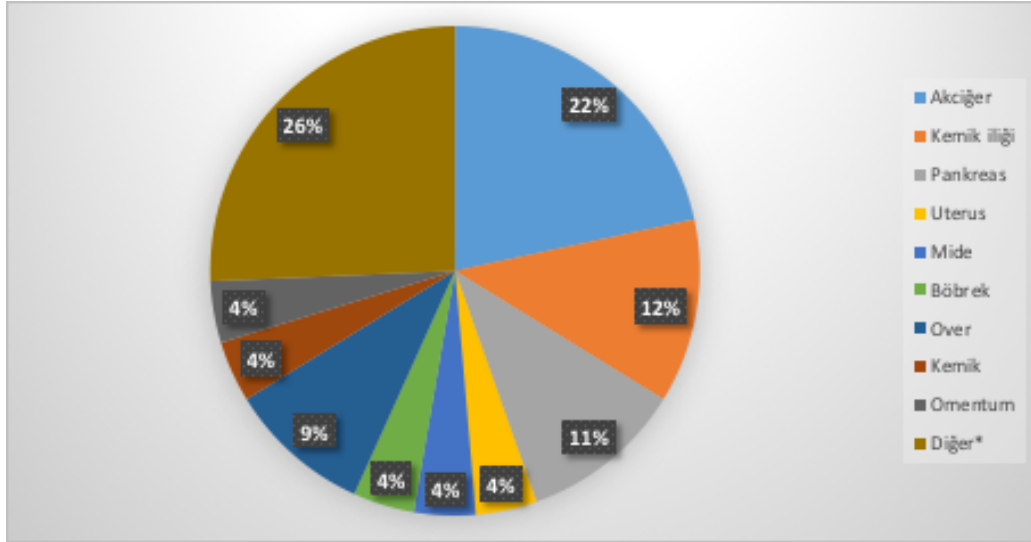
Bulgular

Şekil 1'de ¹⁸F-FDG PET/BT' sonuçlarına göre kanserlerin primer organlara göre dağılım grafiği görülmektedir. En sık akciğer ve gastrointestinal sistem primer odak olarak tanımlanmıştır. Histopatolojik sonuçlara göre malignite saptanan hastaların primer tümör lokalizasyonları Şekil 2'de gösterilmiştir. Akciğer, kemik iliği ve pankreas bu gruptaki kanserlerin en çok yerleştiği üç organ olarak görülmektedir. Tümörlerin histopatolojik tiplerine göre dağılım grafiği Şekil 3'de gösterilmiştir. İyi diferansiye adenokarsinom, az diferansiye karsinom ve lenfoma en sık rastlanan üç malignitedir.

114 hastanın histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde 73 (%64) hasta malign, 41 (%36) hasta benign idi. ¹⁸F-FDG PET/BT histopatolojik olarak malignitesi kanıtlanmış 73 hastanın 65'inde (%89) primer odağı doğru tespit edebildi. ¹⁸F-FDG PET/BT'ye göre primer veya metastatik olarak toplam 83 (%73) hasta malign, 31 (%27) hasta benign olarak değerlendirildi (Tablo 1).

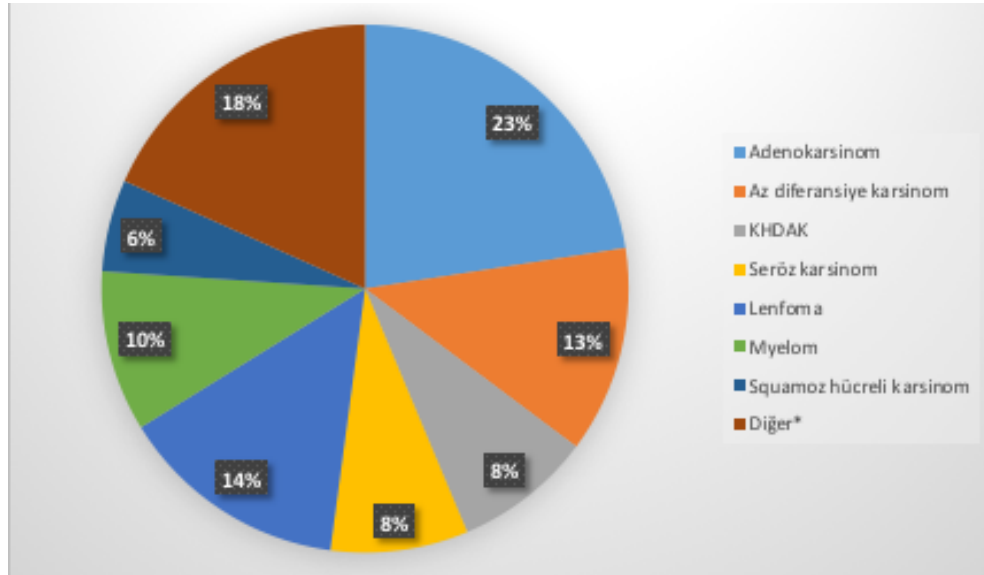


Şekil 1. ¹⁸F-FDG PET/BT sonuçlarına göre primer tümör bölgelerinin dağılımı.



Şekil 2. Histopatolojik sonuçlara göre primer kanser lokalizasyonlarının dağılım grafiği.

*Diğer organlar(tiroid, kolon, bey in, safra kesesi, cilt, timus, testis)



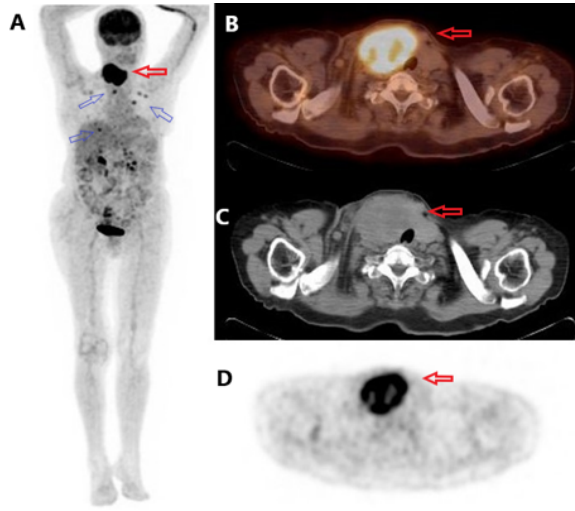
Şekil 3. Primeri bilinmeyen kanserlerin histopatolojik tipine göre dağılım grafiği (n=73). KFDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

*Diğer(müsinöz hücreli karsinom, koryo karsinom, renal hücreli karsinom, dev hücreli karsinom, gli-oblastome multiforme, malign melanom, nöroendokrin tümör)

Tablo 1. ¹⁸F FDG PET/BT bulgularının histopatolojik bulgularla karşılaştırılması.

Malign		Histopatolojik bulgular		
		Benign	Toplam	
PET/BT bulguları	Malign	65	18	83
	Benign	8	23	31
	Toplam	73	41	114

Resim 1'de BT de akciğerde metastaz tespit edilerek primer odak tespiti amacıyla gönderilen hastanın ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleri görülmektedir. Primer odak tiroid bezi olarak belirlenmiş ve histopatolojik olarak doğrulanmıştır. PET/BT ayrıca yaygın metastazları da göstererek hastanın doğru evrelemesini sağlamıştır.



Resim 1. 79 yaşındaki kadın hastaya bilgisayarlı tomografide akciğerde metastatik nodül tespit edilmesi üzerine, primer odak araması amacıyla ¹⁸F-FDG PET/BT tüm vücut tarama yapıldı. MIP (A); transaksiyel PET/BT füzyon görüntüleri (B); transaksiyel BT görüntüleri (C); transaksiyel PET görüntüleri (D). Sağ tiroid lobunu kaplayan ve mediastene uzanım gösteren kitlede patolojik artmış ¹⁸F-FDG tutulumu saptandı. (SUVmax:8,92) (A;B;C;D, kırmızı oklar). Histopatolojik incelemede anaplastik tiroid kanseri tanısı konuldu. Primer tümör dışında, boyunda, mediastende multiple hipermetabolik lenf nodları, akciğerde multiple hipermetabolik nodüller, kemikte hipermetabolik lezyon saptandı. Bu lezyonlar metastaz olarak değerlendirildi (A, mavi oklar).

PET/BT ile histopatoloji sonuçları arasında uyumsuzluk olan hastalar Tablo 2'de gösterildi. En sık akciğer, meme ve lenf nodlarının tutulumları yanlış pozitif olarak değerlendirildi. Bununla birlikte, PET/BT, malignitesi histopatolojik olarak kanıtlanan 73 hastanın 8'inde (%11) primer tümör bölgesini tanımlayamadı. Bu sekiz hastanın üç tanesi plazma hücreli myelom ve bir hasta lenfoma idi. Bu nedenle 4 (%6) hasta doğrulanmış PBK olarak kabul edildi. Doğrulanmış PBK kabul edilen 4 hastanın 3'ü adenokarsinom, 1'i glioblastome multiforme olarak bildirilmişti. PBK için ¹⁸F-FDG PET/BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %56, tanısal doğruluğu: %78, pozitif öngörü değeri %78,5, negatif öngörü değeri %74 olarak hesaplandı.

Tartışma

PBK patogenezinde tanımlanan hipotezler şunlardır:

- Premalign lezyon veya primer kanser olmadan kanser üreten bir kök hücre vardır.
- Primer kanser henüz oluşmadan metastaz oluşur ve metastaz primer tümöre göre daha hızlı ilerler. Bazen primer tümör regrese olur.
- Son zamanlarda, agresif hastalığa ve kemo dirençliliğe katkıda bulunan kromozomal instabilitenin rolü üzerinde durulmaktadır [8].

PBK genellikle öntanı aşamasından, histopatolojik tanı konulduğu halde primer odağın bulunmadığı durumlara kadar aynı terminolojiyle isimlendirilmektedir. Bu karışıklığı gidermek için PBK üç aşama/gruba ayrılmıştır.

- Primer kökeni tanımlanmamış (undefined) malignite (PBM): Bu hastalarda klinik araştırmalarda metastaz saptanmış fakat primer odak ve kanserin histopatolojik tipi henüz tanımlanmamıştır. PBM vücutta kemik, akciğer, karaciğer, beyin, lenf nodu gibi organlarda sınırlı sayıda diagnostik test kullanılarak metastaz tespit

Tablo 2. Histopatolojik sonuçlarla ¹⁸F FDG PET/BT bulgularının uyumsuz olduğu hastalar.

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	PET/BT sonucu	Histopatolojik inceleme sonucu
1	42	e	Meme	Benign
2	63	k	Akciğer	Kr. enflamasyon, fibrozis
3	71	e	Multipl myelom	Benign
4	41	e	Lenfoma	Pankreas
5	72	e	Karaciğer	Benign
6	88	k	Safra kesesi	Benign
7	54	e	Lenfoma	Lenfadenit
8	13	e	Lenfoma	Granülamatoz lenfadenit
9	43	e	Lenfoma	Reaktif hiperplazi
10	48	k	Meme	Benign
11	64	e	Nazofarenks	Kronik enflamasyon
12	58	k	Sürrrenal bez	Benign
13	63	e	Akciğer	Enflamasyon
14	84	k	Duedenum	Benign
15	90	e	Prostat	Benign
16	67	e	Akciğer	Enflamasyon
17	19	k	Over	Granülamatoz iltihap
18	77	e	Sürrrenal bez	Benign
19	49	K	Primer odak yok	Plazma hücreli tm
20	64	e	Primer odak yok	Periton /metastatik adeno ca
21	69	k	Primer odak yok	Böbrek /diffüz b hücreli lenfoma
22	73	e	Karaciğer?	Karsinom metastazı
23	52	e	Primer odak yok	Glioblastoma multiforme
24	66	e	Primer odak yok	Pankreas
25	75	k	Primer odak yok	Plazma hücreli myelom
26	71	k	Primer odak yok	Plazma hücreli myelom

edilen ancak primer tümörün lokalizasyonu bilinmeyen tümörler için kullanılmaktadır.

- Primeri bilinmeyen ispatlanmamış (provisional) kanser (iPBK): PBM ile başvuran hastalardan tedavi kararlarını yönlendirecek bir primer bölge veya primer bölgeden bağımsız olarak tedavi edilebilen epitelyal olmayan malignite (örneğin, lenfoma ve diğer hematolojik maligniteler, melanom, sarkom ve germ hücreli tümörler) veya tanımlanabilir primer yerleşim yeri olmayan metastatik epitel veya nöro-endokrin malignite iPBK tanısı alır.

- Doğrulanmış primeri bilinmeyen kanser (dPBK): iPBK lı hastalara yapılacak daha ileri tanı testleri sonucunda hala primer bölge tanımlanmadıysa, dPBK teşhisi konulabilir [8, 10].

PBK yönetimi multidisipliner olmalıdır. PBK'de görüntülemenin rolü, maligniteyi taklit eden durumları ayırmak, potansiyel primer kanser odağını bulmak, en uygun biyopsi alanını tavsiye etmek, gerektiğinde biyopsi için kılavuzluk yapmak, klinik ve immunohistokimyasal bulguları görüntüleme ile korele etmektir [10]. PBK'li 449 hasta ile yapılan bir araştırmada hastalara ¹⁸F-FDG PET/BT taraması sonrasında tedavi rejiminde %29 değişiklik olduğu bu nedenle PET/BT taramasının erken faz araştırmalarında kuvvetle tavsiye edildiği belirtilmiştir [11]. Başka bir derlemede ¹⁸F-FDG PET/BT'nin hasta yönetimini ortalama %35 (%18-60 arası) değiştirdiği bildirilmiştir [12]. PBK'li hastalarda primer tümörü konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle tespit etme çabaları çoğu zaman başarısız olur. Gecikmiş tanı etkili

tedavinin başlatılmasını önler. Bu tümörlerin kötü prognozlu olmalarına rağmen primer tümörün tanımlanması sağkalımı artırır ve daha spesifik ve etkili tedavilerin başlamasına izin verir [13].

Bizim çalışmamızda ¹⁸F-FDG PET/BT histopatolojik olarak malignitesi kanıtlanan 73 hastadan 65'inde (%89) primer tümörü doğru olarak göstermiştir. Literatür incelendiğinde çalışmalarda bu oranlarının çok geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir. Kwee ve ark [9] yaptığı bir meta analizde ¹⁸F-FDG PET/BT'nin primer tümörü tespit etme oranı %37 (22-73) olarak hesaplanmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bu oranlar daha yüksektir (%37-84) [14-18]. Bunun sebebi PET/BT teknolojisindeki gelişmeler, hastaların daha erken dönemde PET/BT'ye yönlendirilmesi olabilir. PET/BT en fazla akciğerde primer tümör tanımlandı (19 hasta; %17). İkinci sırada ise pankreas geliyordu. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunda primer tümör bölgesi akciğerdi [19-21]. ¹⁸F-FDG PET/BT'nin malignitelere duyarlılığı çok yüksek olmasına rağmen bazı tümörlerde primer odağı tespit edemeyebilir. Bizim çalışmamızda PET/BT 8 hastada primer tümör bölgesini tanımlayamadı. Bilindiği gibi, düşük grade'li tümörlerde, boyutu çok küçük olan tümörlerde ve yavaş büyüyen tümörlerde, ayrıca tümörün düşük sayıda hücreye sahip olduğu tümörlerde (bronkoalveoler karsinom, müsinöz karsinom, prostat kanseri, karsinoid tümör, lobuler meme ve renal kanserler vb.) ¹⁸F-FDG tutulumu düşük düzeyli olarak izlenebilir. Bazen otopsi çalışmalarında bile dPBK vakalarının %70'inde primer odak bulunamaz [22] ¹⁸F-FDG, yüksek fizyolojik radyofarmasötik tutulumu izlenen bölgeler için optimal bir radyofarmasötik değildir. Kas, gastrointestinal ve genitoüriner sistemler, böbrekler ve mesane, beyin ve kalpte fizyolojik olarak FDG tutulumu görüldüğünden bu organların primer tümörlerinde yetersiz kalabilir. Yanlış negatif sonuç veren 8 hastamızdan üç tanesi plazma hücreli myelom, 1'i lenfoma, 2'si adenokarsinom metastazı, 1'i karsinom metastazı, 1 tanesi ise glioblastoma multiforme idi. Literatürde en sık yanlış negatif tanılarının meme ve over tümörlerinden kaynaklandığı bildirilmektedir [10]. Bizim çalışmamızda ¹⁸F-FDG PET/BT ile malign olduğu düşünülen 16 vakada histopatolojik olarak malignite saptanmadı. Bu lezyonlar en fazla akciğerde, lenf nodlarında ve memede izlendi ve en sık

histopatolojik tanı enfeksiyon/enflamasyon idi. ¹⁸F-FDG PET/BT' de en sık yanlış pozitifliğe yol açan lezyonlar akciğer lezyonlarıdır. Lenfoid dokular ve orofarenks ikinci en sıklıkta yanlış pozitiflik nedenleridir [10]. Bunun sebebi bu organlarda enflamatuvar ve enfeksiyöz olayların sıklığı ve fizyolojik tutulumlarıdır. Pulmoner infarktüs de diğer bir yanlış pozitiflik nedenidir. Yanlış pozitif değerlendirme hastanın gereksiz invaziv işlemlere maruz kalmasına, maliyet artışına ve morbiditelere neden olur. Bu nedenle, orofarenks kaslarındaki FDG tutulumunu azaltmak için FDG enjeksiyonundan hemen önce ve sonra hastaların konuşma, yutma ve çiğneme fonksiyonlarından kaçınması sağlanmalıdır.

Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde ¹⁸F-FDG PET/BT'nin PBK'lerdeki duyarlılığı %89, özgüllüğü %56, pozitif öngörü değeri %79, negatif öngörü değeri %74, doğruluğu ise %78 olarak hesaplanmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre PET/BT, PBK' lerde primer odağın saptanmasında yüksek duyarlılığa sahiptir. Bizim sonuçlarımız Yaylalı ve ark.'nın [23] 50 hasta ile yaptıkları bir çalışma ile benzer sonuçları (%87) göstermektedir. Riaz ve ark. 100 hasta ile yaptığı bir çalışmada [14] duyarlılık %80, özgüllük %74, pozitif öngörü değeri %88,7, negatif öngörü değeri %59, doğruluk %59 olarak hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada duyarlılık %84, özgüllük %78, doğruluk %82 olarak hesaplanmıştır [24]. Han ve ark. [15] yaptığı bir çalışmada ¹⁸F-FDG PET/BT'nin PBK'de primer odağı göstermedeki duyarlılığı %84, özgüllüğü %78 ve doğruluğu %82 olarak hesaplanmıştır. Görüldüğü gibi duyarlılık ve doğruluk oranları bizim çalışmamızla benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda özgüllük diğer çalışmalara göre düşüktür. Bunun nedeni yanlış pozitifliğin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta grubumuzdaki enflamatuvar, enfeksiyöz vakaların sayısının yüksek olması bu hastaların PET/BT çekilmeden önce enfeksiyöz/enflamatuvar patolojiler açısından iyi araştırılmaması özgüllükte azalmaya yol açmış olduğunu düşünüyoruz. Doğrulanmış PBK sayısı çok düşük olduğundan bu kanserlerin histopatolojik dağılımını incelemek mümkün olmadı. Daha büyük serilerde veya tek başına doğrulanmış PBK'ler incelenerek bu dağılım araştırılabilir.

Sonuç olarak, ¹⁸F-FDG PET/BT PBK hastalarının tanınması çalışmalarında primer

odağın bulunmasında yararlı ve oldukça duyarlıdır. Tek bir taramayla tüm vücudu değerlendirme imkanı sağlayarak hastaya ve doktora zaman kazandırır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.009>
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:133-138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>
- Wagland R, Bracher M, Drosdowsky A, et al. Differences in experiences of care between patients diagnosed with metastatic cancer of known and unknown primaries: mixed-method findings from the 2013 cancer patient experience survey in England. *BMJ Open* 2017;7:e017881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017881>
- Losa F, Iglesias L, Pané M, et al. 2018 consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary. *Clin Transl Oncol* 2018;20:1361-1372. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1899-z>
- Jones W, Allardice G, Scott I, Oien K, Brewster D, Morrison DS. Cancers of unknown primary diagnosed during hospitalization: a population-based study. *BMC Cancer* 2017;17:85. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3083-1>
- Dyrvig AK, Yderstræde KB, Gerke O, et al. Cancer of unknown primary: registered procedures compared with national integrated cancer pathway for illuminating external validity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6693. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006693>
- Uzunoglu S, Erdogan B, Kodaz H, et al. Unknown primary adenocarcinomas: a single-center experience. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16:292-297. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.1495>
- Qaseem A, Usman N, Jayaraj JS, Janapala RN, Kashif T. Cancer of unknown primary: a review on clinical guidelines in the development and targeted management of patients with the unknown primary site. *Cureus* 2019;11:e5552. <https://doi.org/10.7759/cureus.555>
- Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2009;19:731-744. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1194-4>
- Seshadri N, Eswar C, Jayan R. Radiological imaging in cancer of unknown primary. In: Seshadri N, Eswar C, eds. *PET/CT in cancer of unknown primary*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing 2017;15-22.
- Yu X, Li X, Song X, et al. Advantages and disadvantages of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of unknown primary. *Oncol Lett* 2016;12:3785-3792.
- Pawaskar AS, Basu S. Role of 2-Fluoro-2-Deoxyglucose PET/Computed Tomography in carcinoma of unknown primary PET clin. 2015;10:297-310. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2015.03.004>
- Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. *Radiology* 2005;234:227-234.
- Riaz S, Nawaz MK, Faruqi ZS, Saeed Kazmi SA, Loya A, Bashir H. Diagnostic accuracy of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2016;25:11-18. <https://doi.org/10.4274/mirt.05706>
- Han A, Xue J, Hu M, Zheng J, Wang X. Clinical value of ¹⁸F-FDG PET-CT in detecting primary tumor for patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Epidemiol* 2012;36:470-475. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.03.002>
- Zhao K, Luo XM, Zhou SH, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as an effective diagnostic workup in cervical metastasis of carcinoma from an unknown primary tumor. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:685-693. <https://doi.org/10.1089/cbr.2011.1134>
- Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, et al. Impact of [¹⁸F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007;117:1173-1179.
- Tamam C, Tamam M, Mulazimoglu M. The Accuracy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of bone lesions of undetermined origin. *World J Nucl Med* 2016;15:124-129. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.176885>
- Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:15-22.
- Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, et al. The value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of an unknown primary: diagnosis and follow-up. *Nucl Med Commun* 2010;31:59-66. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328332b340>

21. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:635-644. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1295-1296>
22. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
23. Yaylalı O, Kır a  FS, Yüksel D. The role of 18F-FDG PET-CT in the detection of unknown primary malignancy: a retrospective study. *Turk J Med Sci* 2016;17:474-482. <https://doi.org/10.3906/sag-1502-99>
24. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic value of (18) F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2018;27:126-132. <https://doi.org/10.4274/mirt.64426>

Etik Onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.12.2019 tarih ve 60116787-020/88527 sayılı yazısı ile etik kurul onayı alındı.

Antalya il merkezinde kronik spontan ürtikeri olan çocukların klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesi

Evaluation of clinical and demographic data of children with chronic spontaneous urticaria in Antalya province

Serkan Filiz

Gönderilme tarihi: 21.06.2019

Kabul tarihi: 14.12.2019

Özet

Amaç: Çalışmada, ilimizdeki çocuklarda kronik spontan ürtiker (KSÜ) etiyolojisinde rol oynayabilecek faktörler ve ilişkili klinik ve laboratuvar bulguların araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde KSÜ tanısı alan 7-17 yaş arası 107 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. KSÜ'lü hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, atopi, enfeksiyon, otoimmüniteye yönelik tetkikleri değerlendirildi. Ek olarak hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS7) ve hastalık kontrolünün değerlendirilmesi için Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) uygulandı.

Bulgular: Ortalama yaşı $11,99\pm 3,34$ olan 107 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %66'sına anjioödem eşlik etmekteydi. Ürtiker ortalama süresi 8 (2-72) ay idi. Hastaların %36'sına alerjik hastalıklar eşlik etmekte idi. Hastaların %12'sinde astım ve %21'inde alerjik rinit öyküsü vardı. Olguların %33'ünde inhalen duyarlılığı ve %6,5'inde besin alerjen duyarlılığı saptandı. Yüzde 16,8'inde antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, %6,5'inde tiroid otoantikor varlığı, %3'ünde idrar yolu enfeksiyonu, %1,9'unda helicobakter pylori pozitifliği ve %1,9'unda gaitada parazit tespit edildi. ÜAS7 ortalaması $12,96\pm 9,8$ ve ÜKT ortalaması $8,43\pm 2,8$ idi. ÜKT kontrollü (n=24) ve kontrolsüz (n=83) olan hastalar karşılaştırıldığında; yaş cinsiyet, anjioödem varlığı, hastalık süresi ve ANA pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,842$, $p=0,646$, $p=0,347$, $p=0,590$, $p=0,316$).

Sonuç: Çocuklarda KSÜ etiyolojisinde atopik hastalıklar, enfeksiyonlar, paraziter enfestasyonlar yer tutarken çoğu vakada tanı idiyopatik olarak kalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik ürtiker, çocuklar, otoimmün tiroidit, ürtiker kontrol test, ürtiker aktivite skorlaması.

Serkan F. Antalya il merkezinde kronik spontan ürtikeri olan çocukların klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:129-135.

Abstract

Purpose: The aim of the study was to investigate the etiology of chronic urticaria in children and the related clinical and laboratory findings in our city.

Materials and methods: One hundred-seven patients aged between 7-17 years who were diagnosed with chronic spontaneous urticaria (CSU) in our clinic were retrospectively reviewed. Demographic and clinical characteristics, laboratory findings, atopy, infection, and autoimmunity tests of patients with CSU were evaluated. In addition, Urticaria Activity Score (UAS) and Urticaria Control Test (UCT) were applied to evaluate disease severity.

Results: A total of 107 patients with a mean age of 11.99 ± 3.34 were enrolled in the study. Angioedema was associated with 66% of the patients. The median duration of urticaria was 8 (2-72) months. Allergic diseases were associated with 36% of the patients. Twelve percent of patients had asthma and 21% had allergic rhinitis. Inhaler sensitivity was detected in 33% of cases and food allergen sensitivity in 6.5% of cases. Antinuclear antibody (ANA) levels were positive in 16.8% of the patients with CSU and 6.5% of the children had positive thyroid autoantibody. Urinary tract infection was found in 3% of the patients. 1.9% of the patients with CSU were positive for helicobacter pylori and 1.9% of the patients had positive stool examination results for parasites. The mean UAS7 was 12.96 ± 9.8 and the mean UCT was 8.43 ± 2.8 . No significant difference was found between the groups in terms of age, gender, presence of angioedema, duration of disease and ANA positivity when compared with control (n=24) and uncontrolled (n=83) patients (respectively, $p=0.842$, $p=0.646$, $p=0.347$, $p=0.590$, $p=0.316$).

Conclusion: In children, atopic diseases, infections, parasitic infestations are present in the etiology of CSU, whereas in most cases the diagnosis remains idiopathic.

Key words: Chronic urticaria, childhood, autoimmune thyroiditis, urticaria control test, urticaria activity scoring.

Serkan F. Evaluation of clinical and demographic data of children with chronic spontaneous urticaria in Antalya province. Pam Med J 2020;13:129-135.

Giriş

Ürtiker sık görülen ve aniden ortaya çıkıp aynı gün içinde kendiliğinden kaybolan kaşıntılı ve ödemli plaklar ile karakterize değişik nedenler ve farklı mekanizmalarla ortaya çıkan heterojen bir deri hastalığıdır [1, 2]. Altı hafta ya da daha uzun süren klinik tablolar “Kronik Ürtiker” (KÜ) olarak adlandırılır [3]. KÜ, “kronik spontan ürtiker (KSÜ)” ve belirlenebilir fiziksel veya diğer uyarıcıların varlığında ortaya çıkan ürtikerler “uyarılabılır ürtiker” olarak iki alt gruba ayrılır. Kronik spontan ürtiker, konusundaki epidemiyolojik veriler değişkenlik göstermekle birlikte çocukluk çağında %0,1-0,3 sıklıkla görülmektedir [4, 5]. Birçok KSÜ spontan olarak düzelebilmekle birlikte, bazı formlarında hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemekte ve sosyo-ekonomik sorunlara yol açabilmektedir [6, 7].

Kronik ürtiker ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle erişkin çalışması olup çoğunluğunda etiyoloji idiyopatikdir [2, 8, 9, 10]. Ülkemizde çocukluk çağında KSÜ konusunda yapılmış, çok merkezli çalışmalar azdır ve genellikle tek merkez deneyimi şeklinde çalışmalar mevcuttur [11, 12, 13]. Otoimmünite, atopik hastalıklar, enfeksiyonlar, paraziter enfestasyonlar, tiroid hastalıkları genellikle gösterilen nedenler arasında olup çoğu vakada tanı idiyopatikdir.

Antalya ilimizde çocukluk çağında KSÜ ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde KSÜ tanısı alan hastaların klinik ve demografik verilerinin, laboratuvar bulgularının ve olası etiyolojik faktörlerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji-İmmünoloji Kliniği'nde Mayıs 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında KSÜ tanısıyla izlenen yaşları 7-17 yaş arasındaki 107 çocuğun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı. Hastaların kayıtlarından yaş, cinsiyet, alerjik hastalıklar, ürtiker süresi, anjiödem varlığı, tetikleyici faktörler, fizik muayene bulguları, ürtiker aktivite skorları (ÜAS), ürtiker kontrol testi (ÜKT), laboratuvar bulguları ve aldığı tedaviler değerlendirildi.

Laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C3-C4 düzeyi, idrar tetkiki, total IgE düzeyi, besin ve inhalan spesifik IgE düzeyleri, anti-nükleer antikor (ANA), tiroid fonksiyon testleri, anti-tiroglobulin ve anti-peroksidaz otoantikörleri, gaita serolojisi, gaitada Helikobakter pylori antijeni ve idrar kültürü değerlendirildi. Akut ürtiker ve uyarılabılır ürtiker tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların serum spesifik IgE düzeyleri ImmunoCAP metodu (Phadia, Uppsala, İsveç) ile çalışıldı. Besin ve inhalan spesifik IgE>0,35kU/l değerleri pozitif olarak değerlendirildi. Klinik ile pozitif laboratuvar testleri arasında anlamlı ilişki varsa alerji olarak kabul edildi, besinler için ek provokasyon testleri uygulanmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalara Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) ve Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) rutin olarak uygulandı.

Ürtiker aktivite skoru (ÜAS)

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için kabarıklık ve kaşıntı şiddetini içeren Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) kullanıldı. ÜAS, günlük olarak kabarıklık sayısını ve kaşıntı şiddetini içermekte idi ve hastanın vizitler arasında nasıl olduğunu değerlendirebilmek için son 7 günü içeren ÜAS7 skorlaması kullanıldı. ÜAS7: Yedi günlük Ürtiker aktivite skoru; toplamı (minimum 0-maksimum 42). ÜAS7 skorunun ≤6 olması iyi kontrollü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirildi [2] (Ek 1).

Ürtiker kontrol testi (ÜKT)

Ürtiker kontrol testi, Weller ve arkadaşları [14] tarafından önerilen bir skor kullanılarak değerlendirildi. Her ÜKT maddesinin 5 cevap seçeneği vardı (0-4 puan). Düşük noktalar yüksek hastalık aktivitesini ve düşük hastalık kontrolünü göstermekte idi. ÜKT doğrulama aşamasında, ÜKT puanı 4 ayrı öge puanının eklenmesiyle hesaplandı. Buna göre, minimum ve maksimum ÜKT skorları 0 ve 16 idi ve 12 ve üstündeki değerler tam hastalık kontrolünü göstermekte idi [15] (Ek2).

Antihistamin dozları, yanıt alınamayan durumlarda, çocuğun yaş ve kilosu dikkate alınarak tek doz şeklinde başlayıp gerektiğinde 2-4 katına kadar çıkıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS (20.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler parametrik testler için ortalama \pm standart sapma ve parametrik olmayan testler için ortanca (minimum-maksimum) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İki grubun değerleri arasındaki farkın analizinde, normallik hipotezi Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren parametreler için Student t-testi kullanıldı ve normal dağılımda olmayanlar için Mann Whitney U-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Kronik spontan ürtiker tanısı ile izlenen 107 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı $11,99 \pm 3,34$ yıl idi. Kız/erkek oranı: 57/50 idi. Hastaların %66'sına anjioödem eşlik etmekteydi. Ürtiker ortanca süresi 8 (2-72) ay idi. Hastaların %36'ına allerjik hastalıklar eşlik etmekte idi. Hastaların %12'sinde astım ve %21'inde allerjik rinit öyküsü vardı. 32 (%33) hastada inhalen duyarlılığı ve 7 (%6,5) hastada besin allerjen duyarlılığı (2'sinde yumurta, 2'sinde fıstık, 1'inde kakao, 1'inde çilek, 1'inde süt) saptandı (Tablo 1). Kronik ürtikerli hastaların %36'sinde atopi, %48'sinde IgE yüksekliği ($IgE > 100$ KU/L) ve %10'unda eozinofili (eosinofil yüzdesi > 4) tespit edildi. Hastaların %16,4'ünde ANA pozitifliği saptanmasına karşın hiç bir hasta romatolojik bir hastalık tanısı almadı. Tiroid otoantikör pozitifliği saptanan 7 (%6,5) hastanın takipte 1 tanesi otoimmün tiroidit tanısı aldı ve Çocuk Endokrin tarafından Levotiroksin tedavisine başlandı. İki (%1,9) hastada Helikobakter pylori pozitifliği ve kronik gastrit yakınması varken 2 (%1,9) hastada dışkıda parazit (Blastocystis hominis ve Giardia intestinalis) saptandı. Tüm hastaların karaciğer

ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hiçbir hastada anormal hepatit serolojisi saptanmadı. Anormal idrar analizi tespit edilen 8 hastanın 3'ünde idrar kültüründe üreme gözlemlendi (Tablo 2). ÜAS ortalaması $12,96 \pm 9,8$ (0-36) ve ÜKT ortalaması $8,43 \pm 2,8$ (3-20) idi. ÜAS7'ye göre 26/73/ (%35,6) hastada ürtiker iyi kontrollü, 22/73 (%30,1) hasta hafif, 14/73 (%19,2) hastada orta ve 11/73 (%15,1) hastada şiddetli ürtiker yakınması vardı. ÜKT skorlamasına göre 24 (%22,4) hastada ürtiker kontrollü olarak tespit edildi. ÜKT kontrollü (n=24) ve kontrolsüz (n=83) olan hastalar karşılaştırıldığında, yaş cinsiyet, anjioödem varlığı, hastalık süresi ve ANA pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,842$, $p=0,646$, $p=0,347$, $p=0,590$, $p=0,316$) (Tablo 3). ÜAS7 etkileyen faktörler incelendiğinde benzer şekilde, yaş cinsiyet, anjioödem varlığı, hastalık süresi ve ANA pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,752$, $p=0,499$, $p=0,522$, $p=0,344$, $p=0,074$).

Hastaların tamamı ikinci kuşak H1 antihistaminik tedavisi almaktaydı. Otoimmün tiroidit saptanan bir hastada levotiroksin tedavisi ile ürtiker kontrol altına alındı. Helikobakter pylori antijeni pozitif saptanan 2 hastaya eradikasyon tedavisi verildi ve remisyona sağlandı. Parazitöz saptanan 2 hastanın (1 hastada Giardia intestinalis, 1 hastada Blastocystis hominis) eradikasyon tedavisi sonrası ürtiker yakınmaları düzeldi. Beş hastaya ikinci kuşak H1 antihistaminik tedavisi yanında montelukast tedavisi başlanırken 3'ünde ürtiker kontrol altına alındı. Antihistaminik ile kontrol altına alınamayan 4 hastaya anti-IgE (omalizumab) tedavisi başlandı. Her iki hasta 4 ay omalizumab tedavisi aldıktan sonra tam remisyona girerken 2 hastada ikinci 4.ayda kontrol sağlandı ve tedavi 12.aya tamamlanarak kesildi. Yüz yedi hastanın sadece 68 tanesinin poliklinik takibine düzenli olarak devam ettiği ve bu hastaların 54'ünün H1 antihistaminik tedavi ile remisyonda olduğu görüldü.

Tablo 1. Kronik spontan ürtikerli hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Cinsiyet (K/E)	57/50
Yaş (yıl)	11,99±3,34
Anjioödem varlığı, n(%)	66 (61,7)
Atopi varlığı, n(%)	39/107 (36,5)
Alerjik astım	9/107 (12)
Alerjik rinit	22/107 (21)
Hastalık süresi (ay) (Ortalama±Standart sapma)	13,5±15,1
Tedavi	
Antihistaminik, n(%)	98/107 (91,6)
Antihistaminik + montelukast, n(%)	5/107 (4,7)
Antihistaminik + omalizumab, n(%)	4/107 (3,7)
ÜAS7 (Ortalama±Standart sapma)	12,96±9,8
ÜKT (Ortalama±Standart sapma)	8,43±2,8

ÜAS7: Ürtiker Aktivite Skoru, ÜKT: Ürtiker Kontrol testi

Tablo 2. Kronik ürtikerli hastaların laboratuvar özellikleri.

Laboratuvar parametresi	
Eozinofili (>%4), n (%)	11/107 (10)
IgE yüksekliği (>100 KU/L), n (%)	51/107 (48)
İnhalan allerjen duyarlılığı, n (%)	32/107 (33)
Besin allerjen duyarlılığı, n (%)	7/107 (6,5)
Gaitada Helikobakter pylori pozitifliği, n (%)	3/51 (5,8)
Gaitada parazit pozitifliği, n (%)	2/66 (3)
Pozitif idrar kültürü, n (%)	3/107 (2,8)
Anormal hepatit serolojisi, n (%)	0/107 (0)
Anormal tiroid fonksiyon testi, n (%)	8/107 (7,4)
Tiroid otoantikör pozitifliği, n (%)	7/107 (6,5)
ANA pozitifliği, n (%)	18 /107(16,8)

ANA, Anti nükleer antikör

Tablo 3. Ürtiker kontrol testini (ÜKT) etkileyen faktörler.

Değişkenler	ÜKT kontrolsüz(ÜKT<12), n=83	ÜKT kontrollü(ÜKT<12) n=24	p
Yaş	12 (7-17)	11,5 (7-18)	0,842*
Cinsiyet			0,646#
Kız	52	14	
Erkek	40	10	
Anjioödem varlığı	49	17	0,347#
Hastalık süresi (median)	6 (6-60)	12 (2-72)	0,59*
ANA pozitifliği	16	2	0,316#

ÜKT: Ürtiker kontrol testi, ANA: Anti nükleer antikör, * Mann-Whitney u test, # Ki-kare testi

Tartışma

Çocukluk çağında kronik ürtiker ile ilgili literatür verisi sınırlıdır [4, 16]. Etiyolojisi ve patofizyolojisi hakkında bildiklerimizin büyük bir kısmı tek merkez deneyimleri şeklinde olup çocuklarda %30-40 oranında etiyojoloji tanımlanabilmekte ve %60 kadarı idiyopatik olarak nitelendirilmektedir [11, 12, 17]. Biz bu çalışmamızda KSÜ'sü olan 107 hastanın klinik ve laboratuvar özelliklerini incelediğimizde %58,8'inde literatür ile uyumlu olarak etiyojoloji saptayabildik. 107 hastanın %61,7'inde literatür ile uyumlu olarak anjioödem saptandı. Çocukluk çağında kronik ürtikerli olguların %40,1-58,1'inde anjioödem eşlik ettiği gösterilmiştir [11, 18].

Çalışmamızda olgularımızın %33'ünde aeroalerjen duyarlılığı saptanırken, %21'inde allerjik rinit ve %12'sinde astım mevcuttu. Olgularımızın %6,5'ine ise besin alerjisi eşlik etmekte idi. Sackesen ve ark. [19] ise kronik ürtikerli çocuklarda %23,5 oranında aeroalerjen duyarlılığı %12 oranında besin allerjen duyarlılığı saptamıştır. Azkur ve ark. [11] ise kronik ürtikerli çocukların %12'sinde astım ve %12'sinde allerjik rinit ve %0,7'sinde besin alerjisi saptamıştır. Yaş grupları, cinsiyet ve bölgeler arasındaki farklılıklardan dolayı kronik ürtikere eşlik eden atopik hastalıkların sıklığında değişkenlikler görülebilir.

Kronik ürtikerin otoimmün doğasına ilişkin çalışmalar ağırlıklı olarak yetişkin populasyon çalışmaları olup çocuklarda, kronik ürtikerde otoimmünite sıklığı %30 ile %40 arasında değişmektedir [20-22]. Jirapongsananuruk ve ark.'nın [20] 94 KÜ tanılı çocukta yaptığı çalışmada sadece 2 hastada ANA titresi 1/160 üzerinde saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği 13/94 (%13,8) oranında saptanmış olup, 1 tanesinin kollajen vasküler hastalıklar açısından takipte olduğu belirtilmiştir [12]. Bizim çalışmamızda 18/98 (%16,8) hastada ANA pozitifliği ve 6 hastada ANA titresi >1/100 saptanmış olup hiçbirinde romatolojik hastalık ile uyumlu öykü ve fizik muayene bulgusuna rastlanmamıştır. ANA pozitifliği saptanan olgularımızda ANA pozitifliği ile ÜKT, ÜAS7 ve ürtiker süresi arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda KÜ'lü hastalarda otoimmün tiroid hastalıkları prevalansı %14-

29 oranında saptanmıştır [23-25]. KSÜ'lü hastalarda özellikle tiroit peroksidaz (TPO)'a yönelik IgG tipi otoantikörlerin varlığı gösterilmiş ve bu antikörlerin varlığı çocuklara göre erişkin hastalarda daha sık gözlenmiştir. Levotiroksin ve diğer tedavilerde ürtiker kontrolünün sağlanabildiği belirtilmiştir [23]. Bizim çalışmamızda 98 hastanın 7'sinde tiroit otoantikörleri tespit edilirken bir hastanın Levotiroksin sonrası şikayetlerinin gerilediği gözlemlendi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 100 kronik ürtikerli hastadan 1 tanesinin Hashimoto tiroiditi tanısı aldığı ve tedavi sonrası remisyona girdiği bildirilmiştir [12].

Harris ve ark. KÜ'lü hastaların %2'sinde enfeksiyonlar ile KÜ arasında ilişki saptamıştır [26]. Çalışmamızda da enfeksiyonlar (idrar yolu enfeksiyonları, *Helikobakter pylori*, paraziter enfeksiyonlar) ile KÜ arasında literatür ile benzer oranda (%2) bir ilişki saptanmıştır.

Çocuklarda kronik ürtikerde enfeksiyöz nedenler akut ürtikerdeki gibi önemli bir yer tutmasa da son zamanlarda *Helikobakter pylori* enfeksiyonu ve paraziter hastalıklar ile kronik ürtiker arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli çocuklarda %31,2-32,8 oranında *Helikobakter pylori* pozitifliği saptarken (C-14 üre nefes testi ile) çalışmamızda ise hastaların %58'inde *Helikobakter pylori* antijen pozitifliği saptanmıştır (gaitada *Helikobakter pylori* antijeni ile) [11, 27].

Kronik ürtiker ile paraziter enfeksiyonlar (*Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara canis*, *Blastocystis hominis*) arasında ilişki bildiren yakın dönem çalışmalar mevcuttur [28-30]. Çalışmaların üçte ikisinde KSÜ'de paraziter enfeksiyon sıklığı %10 ve daha az oranda olduğu gösterilmiştir [30]. Yılmaz ve ark.'nın [29] kronik ürtikerli çocuklarda %10 oranında paraziter enfeksiyon saptanmışken, bizim çalışmamızda ise 2 (%3) olguda paraziter hastalıklar saptanmıştır (*Giardia intestinalis*, *Blastocystis hominis*). Antiparaziter tedavi sonrası hastaların %50'sinden fazlasında tedavi sonrasında KSÜ 'de düzelleme olduğu belirtilmiştir [30]. Bizim 2 hastamızda da tedavi sonrasında ürtikerin kontrol edildiği görülmüştür.

Son yayınlarda KÜ tanılı olguların %23-40 kadarında yüksek afiniteli IgE reseptörüne karşı IgG yapısında otoantikörler ve %5-9 kadarında

da fonksiyonel anti IgE antikorları saptanmıştır. Bu durum kronik otoimmün ürtiker (KOÜ) olarak ifade edilmektedir. Otolog serum deri testi (OSDT) kronik otoimmün ürtiker tanısında tarama testi olarak kullanılabilir. Kronik ürtikerli hastaların %23-40'ında pozitif olmasına karşın pozitif OSDT tek başına otoimmün kronik ürtiker için spesifik değildir [31]. Ülkemizde OSDT pozitif ve OSDT negatif hastalar arasında yapılan çalışmalarda, yaş, cinsiyet, atopi, allerjik hastalık, otoimmün hastalık varlığı, ANA pozitifliği, tiroid otoantikör varlığı ve Helikobakter pylori pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [11, 12].

Çalışmamızda etik ve teknik nedenlerden dolayı OSDT yapılmaması çalışmamızın eksik bir özelliğidir. Buna ek olarak hastalarda ÜAS7 ve ÜKT'lerinin değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Ülkemizde çocukluk çağında KSÜ'lü hastalarda ÜAS ve ÜKT'lerin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. KSÜ'lü çocuklarda lipoksin A4 düzeyini araştıran bir çalışmada ÜAS seviyesi günlük olarak hesaplanmış ve ortanca değeri 3 (2, 8-5) olarak saptanmıştır [32]. Bizim çalışmamızda son 7 günü içeren ÜAS7 kullanılmış ve ÜAS7 ortalaması 12,96±9,8 olarak saptanmıştır. Çocukluk çağında KSÜ sıklığı ve ürtiker aktivite skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada ÜAS7 değerlendirilmiş ve ÜAS7 ortanca değeri 28 (21-42) olarak hesaplanmıştır [33]. Bu çalışmada başlangıç ÜAS7>28 olanlarda, semptomların persistan olabileceği belirtilirken bizim çalışmamızda ÜAS7 ve ÜKT'lerine etki eden faktörleri incelediğimizde; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, anjiödem varlığı ve ANA pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak, çocukluk çağında kronik spontan ürtiker ender görülen bir klinik tablo olmasına rağmen, etiolojisi ve patofizyolojisi hakkında bildiklerimiz çok azdır. Bölgemizde kronik spontan ürtiker tanısı alan olguların klinik ve demografik özelliklerini inceleyen çalışmamızda literatüre benzer şekilde enfeksiyon hastalıkları, allerjik hastalıklar, tiroid hastalıkları, parazit enfestasyonların yer aldığı görülse de çoğu vaka idiyopatik olarak kalmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205. <https://doi.org/10.2340/00015555-0240>
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-887. <https://doi.org/10.1111/all.12313>
3. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175-179. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011186>
4. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
5. Greaves MW, Tan KT. Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:134-143. <https://doi.org/10.1007/s12016-007-0038-3>
6. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621-623.
7. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009;64:581-588. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01853.x>
8. Van der Valk PG, Moret G, Kiemeneij LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2002;146:110-113.
9. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:387-391. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.116217>
10. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294-301. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x>
11. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:450-457. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.4010>
12. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-230. <https://doi.org/10.1159/000322349>
13. Işık S, Arıkan Ayyıldız Z, Çağlayan Sözmén Ş, et al. Kronik ürtikerli olgularımızın etyolojik değerlendirmesi. *Türkderm* 2014;48:13-16. <https://doi.org/10.4274/turkderm.13334>

14. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1076>
15. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:474-481. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.023>
16. Choi SH, Baek HS. Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015;8:159-164. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.5.159>
17. Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 1992;69:161-165.
18. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-668. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.069>
19. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-108. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x>
20. Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, Visitsunthorn N, Vichyanond P. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:508-514. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00912.x>
22. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:1196-1208. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.003>
23. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy* 2017;72:1440-1460. <https://doi.org/10.1111/all.13182>
24. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90180-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90180-2)
25. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006;16:402-405.
26. Harris A, Twarog FJ, Geha RS: Chronic urticaria in childhood. natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-165.
27. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:259-63. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.12.001>
28. Demirci M, Yildirim M, Aridogan BC, Baysal V, Korkmaz M. Tissue parasites in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2003;30:777-81. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2003.tb00477.x>
29. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, et al. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:130-135. <https://doi.org/10.1159/000450953>
30. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites: a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322. <https://doi.org/10.1111/all.12818>
31. Poddighe D, De Amici M, Marseglia GL. Spontaneous (autoimmune) chronic urticaria in children: current evidences, diagnostic pitfalls and therapeutic management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2016;10:34-39. <https://doi.org/10.2174/1872213x10666160219163502>
32. Dilek F, Özçeker D, Güler EM, et al. Plasma lipoxin A4 levels in childhood chronic spontaneous urticaria. *Turk J Pediatr* 2018;60:527-534. <https://doi.org/10.24953/turkped.2018.05.009>
33. Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Soyer O, Sekerel BE, Sahiner UM. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:136-142. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4029>

Teşekkürler

İstatistiksel analizlerde desteği için Dr. Meral Bilgilişoy Filiz'e teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Etik onayı: Antalya il merkezinde kronik spontan ürtikeri olan çocukların klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesi 2019-042 isimli çalışma Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 14/02./2019 tarih ve 5/10 sayılı karar ile onay alındı.

Perkütan koroner girişim yapılmış gerçek yaşam hastalarında ikili antitrombosit tedavi kullanımının PRECISE-DAPT, DAPT skorlarına göre değerlendirilmesi ve bu skorların stent trombozu, ciddi kanama ile ilişkisi

Evaluation of the use of dual antiplatelet therapy according to PRECISE-DAPT and DAPT scores in real-life patients undergoing percutaneous coronary intervention and their relationship with stent thrombosis and severe bleeding

Evrım Şimşek, Yavuz Selim Kılıç, Azem Akıllı

Gönderilme tarihi: 14.11.2019

Kabul tarihi: 17.12.2019

Özet

Amaç: Perkütan koroner girişim (PKG) sonrası ikili antitrombosit tedavi (İATT) süresinin belirlenmesinde PRECISE-DAPT ve DAPT skorlarının kullanılmasını önerilmektedir. Bu risk skorlarının gerçek yaşam validasyonu ise bulunmamaktadır. Gerçek yaşam pratiğinde PKG sonrası İATT alan hastaların tedavi sürelerinin risk skorlarına göre değerlendirilmesi, stent trombozu ve ciddi kanama ile bu risk skorlarının ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak-Mayıs 2019 tarihleri arasında çalışma merkezine başvuran en az 1 yıl önce PKG yapılmış hastalar incelenmiştir. Hastaların kullandıkları İATT süreleri, takip süresi içinde gelişen stent trombozu ve ciddi kanama (BARC \geq 3) olayları sorgulanmış ve gruplar arasında PRECISE-DAPT ile DAPT skorları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 366 hasta dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 17,57 \pm 4,8 aydır. Hastaların ortalama yaşı 61 \pm 11 ve %54,4'ü kadındır. Hastaların %81,4'ü akut koroner sendrom (AKS) tanısına sahiptir. Stent trombozu olan 20 (%5,5) hasta saptanmıştır. Ciddi kanama 17 (%4,6) hastada izlenmiştir. Stent trombozu olaylarının %70 (14)'i 1. yılın sonunda gelişmiştir. Bu hastaların 12'si yüksek DAPT, düşük PRECISE-DAPT skoruna sahipken sadece 2'si İATT alırken; 10'u tek asetilsalisilik asit almaktaydı. Ciddi kanama hastaların %4,6 (17)'sında gelişmiştir. Hastalardan 15'i yüksek PRECISE-DAPT skoruna sahiptir ve 10'u 6 aydan uzun İATT alırken kanama gerçekleşmiştir. Kanama gelişen hastaların ortalama PRECISE-DAPT skoru anlamlı olarak daha yüksekti. (40,59 \pm 14,7'e karşı 23,80 \pm 20 p <0,001) Tromboz gelişen hastalarda da DAPT skoru anlamlı olarak daha yüksekti. (3,10 \pm 1,25'e karşı 1,81 \pm 1,27 p <0,001)

Sonuç: PRECISE-DAPT ve DAPT skorları PKG uygulanmış İATT altındaki gerçek yaşam hastalarında da sırasıyla artmış kanama ve stent trombozu ile ilişkilidir. Günlük pratikte hastalarda İATT süresi belirlenirken mevcut skorların kullanılması hastaların gereksiz uzun ya da kısa İATT almasını ve kötü sonuçlanımları önleyebilir.

Anahtar kelimeler: İkili antitrombosit tedavisi, risk skorları, kanama, stent trombozu.

Şimşek E, Kılıç YS, Akıllı A. Perkütan koroner girişim yapılmış gerçek yaşam hastalarında ikili antitrombosit tedavi kullanımının PRECISE-DAPT, DAPT skorlarına göre değerlendirilmesi ve bu skorların stent trombozu, ciddi kanama ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:137-147.

Abstract

Purpose: PRECISE-DAPT and DAPT scores are recommended to determine the duration of dual antiplatelet therapy (DAPT) after percutaneous coronary intervention (PCI). There is no real-life validation of these risk scores. The aim of this study was to evaluate the duration of treatment according to risk scores and to investigate the relationship between stent thrombosis, severe hemorrhage and these risk scores.

Materials and methods: Patients who had undergone PCI at least 1 year ago and admitted to study centre between January-May 2019 were evaluated for the study. DAPT duration, stent thrombosis, severe hemorrhage (BARC \geq 3) events were investigated and PRECISE-DAPT, DAPT scores were compared between the groups.

Results: Three hundred and sixty-six patients were included in the study. Mean follow-up was 17.57 \pm 4.8 months, mean age was 61 \pm 11 and 54.4% of the patients were female. 81.4% of the patients had acute coronary syndrome. 5.5% (20) of them had stent thrombosis. 14 of the stent thrombosis occurred 1 year after PCI. Even 12 of these patients had high DAPT and low PRECISE-DAPT scores, only 2 received DAPT; 10 of them were taking only acetylsalicylic acid. 4.6% (17) of the patients had severe bleeding and 15 of them had a high PRECISE-DAPT score and 10 of them had bleeding while receiving DAPT for more than 6 months. The mean

Evrım Şimşek, Uz. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR, e-posta: drevrimsimsek@gmail.com, (orcid.org/0000-0003-3183-8060) (Sorumlu yazar)

Yavuz Selim Kılıç, Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR. e-posta: yavuzselim_23@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4250-2087)

Azem Akıllı, Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bornova/İZMİR. e-posta: azem.akilli@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0003-1383-8024)

PRECISE-DAPT score of the patients with bleeding was significantly higher. (40.59 ± 14.7 vs. 23.80 ± 20 $p < 0.001$) DAPT score was also significantly higher in patients with thrombosis. (3.10 ± 1.25 vs. 1.81 ± 1.27 $p < 0.001$)

Conclusion: PRECISE-DAPT and DAPT scores are associated with increased bleeding and stent thrombosis also in real-life patients, respectively. During clinical practice, the use of current scores for DAPT duration may prevent unnecessary long or short treatment periods and this approach could prevent poor outcomes.

Key words: Dual antiplatelet therapy, risk scores, bleeding, stent thrombosis.

Şimşek E, Kılıç YS, Akıllı A. Evaluation of the use of dual antiplatelet therapy according to PRECISE-DAPT and DAPT scores in real-life patients undergoing percutaneous coronary intervention and their relationship with stent thrombosis and severe bleeding. Pam Med J 2020;13:137-147.

Giriş

Stent trombozunu önlemek için asetilsalisilik asit (ASA) ve trombositlerde yer alan P2Y12 reseptörlerini bloke eden ilaçlar, perkütan koroner girişim sonrası ikili anti trombosit tedavi (İATT) protokolü olarak her hastaya önerilmektedir [1]. Bu tedavi protokolü ile trombotik komplikasyonlar azaltılsa da ciddi kanamalarla ilişkili komplikasyonlar artmaktadır. İATT ilişkili kanama sağ kalımda azalma, yaşam kalitesinde düşüş ve artmış sağlık harcamaları ile ilişkilidir [2-4]. Sadece Avrupa'da yılda 1,5 milyondan fazla kişiye İATT başlanmaktadır. Çok sayıda hastayı ilgilendiren bu durum için de sayısız çalışma yapılmıştır. İki yüz binden fazla hastayı içeren 30'dan fazla randomize klinik çalışmada İATT tedavinin etkinliği ve işlem sonrası ne kadar süreyle kullanılması gerektiği araştırılmıştır, ancak henüz her hastaya uygulanabilecek ideal İATT için süre belirtilememiştir [1].

İATT süresi belirlenirken her hastanın kendi özelinde kanama ve tromboz risklerinin göz önüne alınması faydalı olacaktır [5-8]. Avrupa kardioloji derneği (ESC) İATT kılavuzunda hastaların tedavi süresini belirlemek üzere geliştirilen, kanama riskini değerlendirmek için PRECISE-DAPT (Predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy) skorunun, 1 yıldan uzun süre İATT kullanılması kararı için özellikle stent trombozu riski yüksek, kanama riski düşük hastaları belirlemede DAPT (Dual antiplatelet therapy) skorunun kullanılmasını sınıf 2b öneri düzeyi ile önermektedir [1]. Genel olarak akut koroner sendrom (AKS) hastalarında 12 ay, kararlı angina nedeniyle stent takılan hastalarda ise 3-6 ay İATT kullanılması önerilirken; DAPT skoru yüksek hastalarda 1 yıldan uzun, PRECISE-DAPT skoru yüksek hastalarda ise belirtilen

sürelerin mümkün olan en alt sınırında İATT kullanılması önerilmektedir [1].

PRECISE-DAPT skoru birçok klinik çalışmanın verileri kullanılarak oluşturulmuş ve başka randomize kontrollü çalışma sonuçları kullanılarak bu skorun etkinliği doğrulanmaya çalışılmıştır [4]. DAPT skoru da benzer şekilde randomize kontrollü DAPT çalışması verileri kullanılarak üretilmiş ve başka bir klinik stent çalışması verileri kullanılarak doğrulanmıştır [9]. İATT hakkında birçok klinik çalışma yapılmış olsa da bu skorlar başka klinik çalışmalarda kullanılmamıştır ve bu skorların en temel eksikliği gerçek yaşam hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilerinin doğrulanmamış olmasıdır [1]. Oysa gerçek yaşam hastaları ve onların klinik takipleri randomize çalışmalardan farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle kontrollü klinik çalışmalar gerçek yaşam verileri ile kontrol edilmeye çalışılmaktadır.

PRECISE-DAPT skoru ve DAPT skorlarının gerçek yaşamda perkütan koroner girişim yapılmış hastalarda stent trombozu ve ciddi kanamalarla olan ilişkisini araştırmak ve bu hastaların skor sonuçları ile kullanmış oldukları İATT sürelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında çalışma merkezine başvuran, en az 1 yıl önce perkütan koroner girişim öyküsü olan hastalar incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışma merkezine çağrılarak ve çalışma hastanesi elektronik hasta bilgi sistemi üzerindeki kayıtları araştırılarak olgu rapor formları doldurulmuştur. Atriyal fibrilasyon ya da başka bir nedenle oral antikoagulan kullanan, koroner anjiyografi görüntülerine ya da raporlarına ulaşılamayan, herhangi bir operasyon nedeniyle planlı olarak antitrombosit

tedavisine ara verilen ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamayı kabul etmeyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların koroner girişimden sonra kullandığı antitrombotik tedavileri, kullandıkları süreler (1-6 ay, 7-11 ay, 12 ay, 13 ay üzeri) olgu rapor formuna kaydedilmiştir. PRECISE-DAPT ve DAPT skorları <https://www.acc.org/tools-and-practice-support/mobile-resources/features/dapt-risk-calculator> ve <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html> sayfalarında yer alan resmi hesaplayıcılar kullanılarak hesaplanmıştır [10, 11]. DAPT skorunda hastanın yaşı, sigara öyküsü, diabetes mellitus (DM), başvuru anında miyokard infarktüsü (Mİ) olması, takılan stent çapı, perkütan koroner girişim (PKG) öyküsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%30, venöz grefte stent, kronik böbrek yetersizliği (KBY), hipertansiyon (HT) ve periferik arter hastalığı öyküsü, PRECISE-DAPT skorunda ise yaş, kreatinin klirensi, hemoglobin, lökosit değeri ve kanama öyküsü değerlendirilmektedir. ESC kılavuzunda belirtildiği gibi PRECISE-DAPT skoru \geq 25 olanlar kanama açısından yüksek riskli kabul edilirken, DAPT skoru \geq 2 olanlar da stent trombozu açısından yüksek riskli kabul edilmiştir [1, 4, 9].

Hastalarda perkütan koroner girişim sonrası gelişen stent trombozu ve ciddi kanama olayları elektronik hasta dosyalarından ve görüşmeye çağrılan hastaların yanlarında bulunan tıbbi kayıtlar üzerinden değerlendirilmiştir. Stent trombozu, AKS ön tanısı ile yapılan koroner anjiyografi işleminde mevcut stentler üzerinde ya da 5 mm proksimal veya distalinde tromboze lezyon saptanması olarak değerlendirilirken; olay zamanına göre ilk 24 saat içinde gelişmesi durumunda akut, 24 saat 1 ay içinde ise subakut, 1 ay ile 1 yıl arasında ise geç, 1 yıl üstünde ise çok geç stent trombozu olarak tanımlanmıştır. Ciddi kanama olarak ise Bleeding Academic Research Consortium (BARC) 3 ve üstü kanama olayları kabul edilmiştir [12, 13].

Hastalar İATT kullanım durumu, stent trombozu ve ciddi kanama gelişimi açısından karşılaştırılırken, gruplar arasında PRECISE-DAPT ile DAPT skorları arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

Çalışma merkezi tıbbi araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır.

İstatistik

Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılan devamlı değişkenler ortalama ve standart sapma (sd: standart deviation), normal dağılmayan devamlı değişkenler ise ortanca ve minimum-maksimum olarak belirtilirken, kategorik değişkenler yüzde ve olgu sayısı olarak belirtilmiştir. Olay gelişen gruplar karşılaştırılırken devamlı değişkenler için normal dağılım paternine göre T test ya da Mann-Whitney U testi kullanılırken, kategorik değişkenler için ki kare ya da Fisher'in Exact testi kullanılmıştır. Olay gelişen ve gelişmeyen gruplar yüksek DAPT ve PRECISE-DAPT skorları açısından univariate Cox regresyon analizi ile de değerlendirilmiştir. Tüm karşılaştırmalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v20 (IBM, Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Ocak 2019-Mayıs 2019 tarihleri arasında 419 hasta çalışma için değerlendirildi. Dahil edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda 366 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 61 \pm 11 yıl ve hastaların %54,4'ü kadındı. Hastaların %43,4'ü (159) ST segment yükselmeli Mİ, %38'i (139) ST segment yükselmez Mİ nedeniyle koroner angiografi işlemine alınırken kalan %18,6 hasta da stabil angina pectoris tanısı ile işleme alınmıştı. HT hastaların %58'inde bulunurken, %31,6'sında DM mevcuttu. Daha önce koroner girişim öyküsü hastaların %20,5'inde bulunurken, %9'u daha önce gastrointestinal sistem (GİS) kanaması geçirmişti. ASA yanında kullanılan ikinci antitrombotik ilaç olarak hastaların %64,5'i klopidogrel, %35'i tikagrelor kullanırken, prasugrel sadece 1 (%0,3) hastaya reçete edilmişti. Hastaların %69,9'unda koroner darlıklar için 2. Jenerasyon everolimus ve zotarolimus içeren ilaç kaplı stent (İKS) uygulanmış idi, kalan hastalarda ise çıplak metal stent (ÇMS) tercih edilmişti (Tablo1).

Hastaların ortalama takip süresi 17,6 \pm 4,8 ay, ortalama İATT kullanım süresi 11,9 \pm 2,9 aydır. Hastaların sadece %15'inin birinci yıl sonrası İATT'ye devam ettiği saptanmıştır. Birinci yıl sonunda hastaların %77'si sadece ASA tedavisi alırken %7,2'si sadece klopidogrel kullanılmaktaydı. Hastaların risk skorları

Tablo 1. Hastaların bazal karakteristik özellikleri.

	Ort±SD / % (n)
Takip süre (ay)	17,57±4,8
Yaş (yıl)	61±11
Kadın cinsiyet	45,6 (199)
VKI (kg/m ²)	26±2
DM	31,6(116)
HT	58,6 (218)
Sigara	56,6 (207)
Obezite (VKI>30kg/m ²)	9,0 (33)
Hiperlipidemi (LDL>130mg/dl)	49,1 (180)
Perkütan koroner girişim öyküsü	20,5 (75)
Mİ öyküsü	19,4 (71)
Sistolik disfonksiyon (LVEF<30) (%)	1,4 (5)
SVO-GİA öyküsü	4,9 (16)
Kanama öyküsü	9,0 (33)
KBY (Kreatin>2 mg/dl)	6 (22)
Tanı	
STEMI	43,4 (159)
NSTEMI	38 (139)
Kararlı KAH	18,6 (68)
Kullanılan P2Y12 inhibitörü	
Klopidogrel	64,5 (237)
Tikagrelor	35 (128)
Prasugrel	0,3 (1)
Diğer medikal tedavi	
B-bloker	69,9 (256)
Ace inh. /ARB	71,9 (263)
Statin	89,9 (329)
PPI	73,5 (269)
Stent çapı	
3,0 mm ve üzeri	54,2 (202)
3,0 mm'den küçük	45,8 (164)
Stent uzunluğu (mm)	20±6
İKS	69,9 (256)
ÇMS	30,1 (110)

(ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, BMS: Çıplak metal stent, CX:Sirkümfleks arter, DES: İlaç salınımlı stent, DM, diyabetes mellitus, GİA: Geçici iskemik atak, KAH:Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LAD: Sol ön inen arter, LMCA: Ana koroner arter, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NSTEMI: ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü,

PPI: Proton pompa inhibitörü, SVO: Serebrovasküler olay, VKI: Vücut kitle indeksi)

incelendiğinde ortalama PRECISE-DAPT skoru 24±12 olarak saptanırken, yüksek riskli olarak tanımlanan skor≥25 olan hasta oranı %35,9'dur. Hastaların DAPT skorlarına bakıldığında ortalama skor 1,8±1,3 iken %62,4 hasta yüksek risk (DAPT≥2) grubundaydı. Her iki skor birlikte

değerlendirildiğinde hastaların %49,2'si düşük PRECISE-DAPT skoruna ve yüksek DAPT skoruna sahipken, %22,7'si yüksek PRECISE-DAPT ve düşük DAPT skorlarına sahipti (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların PRECISE-DAPT VE DAPT skorları.

	DAPT<2 n:137	DAPT≥2 n:229
PRECISE-DAPT <25 n:234	%14,8 (54)	%49,2 (180)
PRECISE-DAPT ≥25 n:132	%22,7(83)	%13,2(49)

Ciddi kanama (BARC≥3) hastaların %4,6'sında (17) gelişmiştir. BARC 1 ve 2 kanama ise %7,9 (29) hastada gerçekleşmiştir. Ciddi kanamaların tamamı endoskopi ya da kolonoskopi ile tanısı koyulmuş GİS kanamasıdır. Ciddi kanama olaylarının tamamı ilk bir yıl içinde görülürken (ortalama 7,6±3,4 ay), kanama sırasında hastaların tamamı İATT almaktaydı. Hastalardan 15'i yüksek PRECISE-DAPT skoruna sahiptir ve bu hastalardan 10'u 6 aydan uzun İATT tedavisine devam ederken ciddi kanama gerçekleşmiştir. Bir yıldan fazla İATT alırken kanama gelişen tek hastanın ise PRECISE-DAPT skoru yüksekken, DAPT skoru düşüktü (Tablo 3).

Stent trombozu hastaların %5,5'inde (20) gelişirken, olaylarının %70'i (14) çok geç, kalan %30'u (6) ise geç stent trombozudur. (median süre: 14 ay, min.: 6 ay maks.: 21ay). Stent trombozu sırasında hastaların %40'ı (8) İATT altındaydı. Birinci yıldan sonra gelişen olaylarda İATT'ye devam eden 4 hasta vardı ve kalanların tamamı sadece ASA almaktaydı. Risk skorlarına bakıldığında birinci yıldan sonra stent trombozu gelişen 14 hastanın hepsi düşük PRECISE-DAPT skoruna sahipken, 12'si yüksek DAPT skoruna sahipti ve bu hastalardan sadece 2'si birinci yıldan sonra İATT almaktaydı. Birinci yıldan sonra İATT altında stent trombozu gelişen 2 hasta ise düşük DAPT skoruna sahipti.

Ciddi kanaması olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, HT, DM gibi risk faktörleri, İATT dışı temel medikal tedavilerde, girişim endikasyonunun AKS olması, yerleştirilen stent çapı ve İKS oluşu açısından anlamlı bir fark yokken daha önce kanama öyküsü olan hastalarda ciddi kanama anlamlı olarak daha fazlaydı. Gruplar skorlar açısından karşılaştırıldığında ciddi kanama gelişen grupta ortalama PRECISE-DAPT skoru daha yüksek saptandı. (40,59±14,7'ye karşı 23,80±20 $p<0,001$) Ayrıca sıklık olarak da yüksek riskli grup olarak tanımlanan PRECISE-DAPT≥25

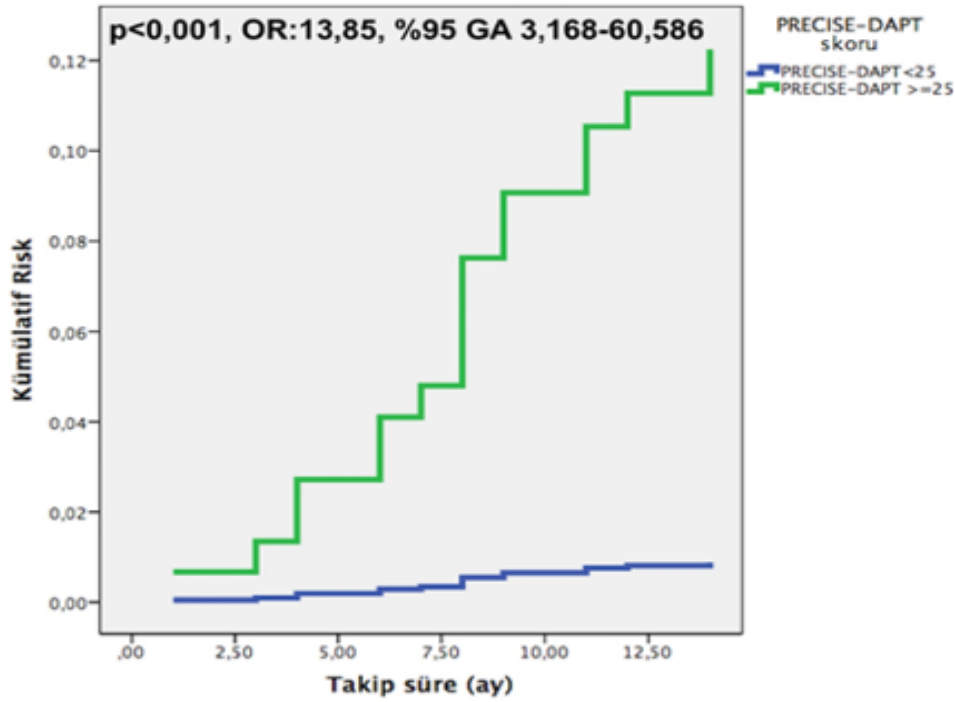
olan hastalar ciddi kanama grubunda daha fazlaydı (%88,2'ye karşı %33,5 $p<0,001$) (Tablo 3). Univariate analizde de yüksek PRECISE-DAPT skoru yaklaşık 13 kat artmış ciddi kanama riski ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$, OR:13,85, %95 GA 3,168-60,586) (Şekil 1).

Stent trombozu açısından ise hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, HT, diyabet gibi risk faktörleri, yerleştirilen stent çapı ve İKS oluşu açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak stent trombozu hastalarında sigara içilmesi ve sol inen koroner arter (LAD)'e işlem öyküsü anlamlı olarak daha fazlaydı. (Sigara için %90'a karşı %54,6 $p=0,002$, LAD stent %80'e karşı %42,5 $p=0,027$) DAPT skoru ortalaması stent trombozu grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. (3,10±1,25'e karşı 1,81±1,27 $p<0,001$) Ayrıca univariate analizlerde de yüksek DAPT skoru olması yaklaşık 5,9 kat artmış risk ile ilişkili saptanmıştır (DAPT için $p=0,017$, OR:5,95, %95 GA1,382- 25,683) (Tablo 4) (Şekil2).

Tartışma

Perkütan koroner girişim yapılmış gerçek yaşam hastalarında İATT başladıktan sonra ciddi kanama gelişen hastalarda PRECISE-DAPT skoru, stent trombozu gelişen hastalarda da DAPT skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda 1 yıldan sonra kanama riski düşük (PRECISE-DAPT<25) tromboz riski yüksek (DAPT≥2) olmasına rağmen hastalarda yeterli oranda İATT'ye devam edilmemektedir ve İATT kesilen hastalarda stent trombozu daha fazla izlenmiştir. PRECISE-DAPT skoru yüksek olduğu halde İATT 6 aydan daha uzun devam edilen hastalarda da ciddi kanama daha fazla izlenmiştir.

Koroner girişim sonrası başlanan İATT stratejisinde temel basamak ilaçlara bağlı kanama riski ile kesilmesine bağlı stent trombozu ve Mİ riski arasındaki dengeyi sağlamaktır. Birçok çalışma İATT süresi



Şekil 1. Yüksek PRECISE-DAPT skoru ve ciddi kanama riski açısından univariate Cox regresyon analizi grafiği.

Tablo 3. Ciddi kanama gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların özellikleri.

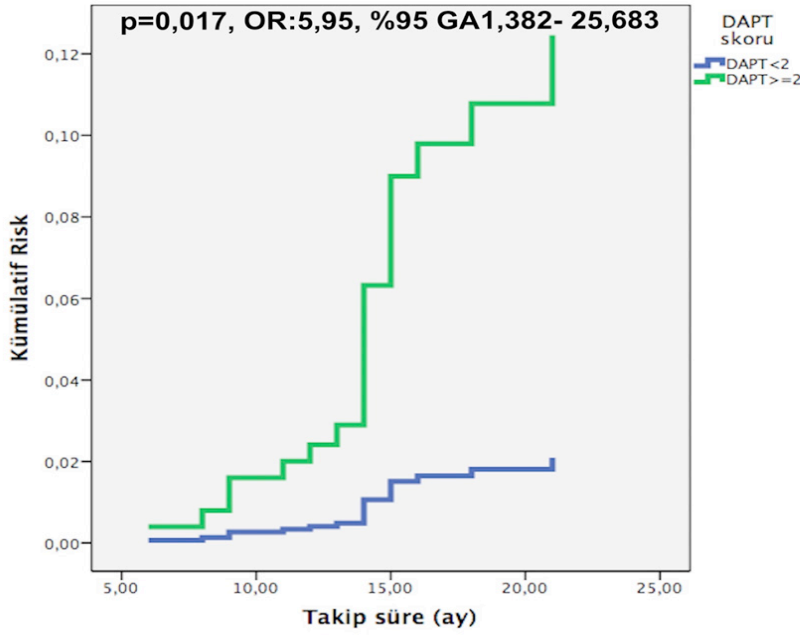
Özellik	Ciddi kanama var n=17 Ort±SD/ %(n)	Ciddi kanama yok n=349 Ort±SD/ %(n)	p değeri
Takip süre (ay)	18,0±5,3	17,55±4,77	0,706
Yaş (yıl)	65±7	60±11	0,064
Kadın Cinsiyet	58 (10)	45 (157)	0,263
VKI (kg/m ²)	25±2	26±3	0,368
HT	52,9 (9)	59,9 (209)	0,569
DM	41,2 (7)	31,2 (109)	0,390
KBY	0	6,3 (22)	0,286
Sigara	52,9 (7)	56,7 (198)	0,758
Kanama öyküsü	58,8 (10)	6,6 (23)	<0,001
Mİ öyküsü	47,1 (8)	18,1 (63)	0,003
Trombosit	237±100	242±77	0,471
PPI kullanımı	76,5 (13)	73,4 (256)	0,776
AKS	76,5 (13)	81,7 (285)	0,591
PRECISE-DAPT skoru	40,59±14,70	23,80±20	<0,001
PRECISE DAPT≥25	88,2 (15)	33,5 (117)	<0,001
DAPT skoru	1,65±0,99	1,89±1,32	0,392
DAPT≥2	58,8(10)	62,8(219)	0,744

(AKS: Akut koroner sendrom, DM, diyabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, Mİ: miyokard infarktüsü, PPI: Proton pompa inhibitörü, VKI: Vücut kitle indeksi)

Tablo 4. Stent trombozu gerçekleşen ve gerçekleşmeyen hastaların özellikleri.

Özellik	Stent trombozu var n=20 Ort±SD/ % (n)	Stent trombozu yok n=346 Ort±SD/ % (n)	p değeri
Takip süre (ay)	18,25±4,88	17,55±4,80	0,538
Yaş (yıl)	57±7	61±11	0,126
Kadın Cinsiyet	30 (6)	46,5 (161)	0,149
VKI (kg/m ²)	26±3	26±2	0,380
HT	70 (14)	59 (204)	0,328
DM	40 (8)	31,2 (108)	0,412
KBY	0	6,3 (22)	0,286
Sigara	90 (18)	54,6 (189)	0,002
PAH	0 (0)	5,2 (18)	0,296
PKG öyküsü	35 (7)	19,7 (68)	0,098
KABG öyküsü	0 (0)	1,2 (4)	1,000
Kanama öyküsü	0	9,5 (33)	0,148
Trombosit	246±119	237±99	0,951
PPI kullanımı	85 (17)	72,8 (252)	0,231
LAD	80 (16)	42,5 (147)	0,027
CX	10 (2)	28 (97)	0,151
RCA	10 (2)	31,8 (110)	0,001
Diğer*	0 (0)	9,2 (32)	0,514
Stent çapı <3,0 mm	55 (11)	55,8 (153)	0,651
Stent uzunluk (mm)	19,90±4,44	20,14±6,33	0,818
İKS	70 (14)	71,3 (247)	0,860
İİA dışı stent	5 (1)	10,4 (36)	0,436
AKS	100 (20)	80,3 (278)	0,028
DAPT skoru	3,10±1,25	1,81±1,27	<0,001
DAPT≥2	90 (18)	57,7 (211)	0,009

(AKS: Akut koroner sendrom, BMS: Çıplak metal stent, CX: Sirkümfleks arter, DES: İlaç salınımlı stent, DM, diyabetes mellitus, GİA: Geçici iskemik atak, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LAD: Sol ön inen arter, LMCA: Ana koroner arter, PAH: Periferik arter hastalığı, PKG: Perkütan koroner girişim
PPI: Proton pompa inhibitörü, VKI: Vücut kitle indeksi)



Şekil 2. Yüksek DAPT skoru ve stent trombozu riski açısından univariate Cox regresyon analizi grafiği.

uzadıkça trombotik olayların kısmen azalsa da kanama riskinin arttığını göstermektedir [7, 8, 14, 15]. Genel olarak kanama ve tromboz risklerinin beraber seyrettiği düşünülse de İATT tedavisinden gerçek anlamda fayda görecektir hastaları belirlemek için ESC risk skorlarının kullanılmasını önermektedir [1, 6]. PRECISE-DAPT ve DAPT skorlarının randomize kontrollü çalışma verilerinden oluşturulduğu ve gerçek yaşam validasyonunun olmadığı bilinmektedir [4, 9]. Mevcut çalışma bu skorlama sistemlerinin gerçek yaşam verileri ile kötü sonuçları olan stent trombozu ve ciddi kanama ile ilişkisini doğrulamaya çalışması nedeniyle özgündür. Ayrıca gerçek yaşam pratiğinde İATT stratejilerinde bu skorların kullanılmadığı için hem tromboz hem de kanama açısından hastalara ek riskler yüklediğini göstermektedir.

DAPT skoru, DAPT çalışmasından üretilmiş olup bu çalışmada İKS takılmış hastalarda 1 yıldan sonra İATT ile sadece ASA tedavisi karşılaştırılmıştır [8, 9]. Bu çalışmada hastaların tamamında İKS mevcut ancak DAPT çalışmasında yaklaşık %40 oranında birinci jenerasyon İKS'ler kullanılmıştır ve diğer birçok çalışmada da eski jenerasyon stentler kullanılmıştır [8, 14, 16, 17]. Eski jenerasyon stentlerde özellikle gecikmiş endotelizasyona bağlı olarak çok geç stent trombozu riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir [18,

19]. Mevcut çalışmada %69,9 oranında hastalarda İKS mevcuttur ve takılan İKS'lerin hepsi everolimus ya da zotarolimus salınımı sağlayan ikinci jenerasyon stentlerdir. Tamamı AKS hastalarından oluşan PEGASUS (Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction) çalışmasında da ve diğer çalışmaların alt grup analizlerinde de gösterildiği gibi iskemik olaylar açısından en yüksek riskli olan hasta gruplarından biri AKS öyküsü olanlardır [17]. AKS tanılı hasta DAPT çalışmasında %50'nin altında iken mevcut çalışmada bu oran çok daha yüksektir (%81,4). Tüm bu nedenlerle hasta popülasyonu ve kullanılan stent teknolojisi açısından mevcut çalışma grubu DAPT çalışmasına göre gerçek yaşam pratiğini daha iyi kapsamaktadır ve bu hasta grubunda da stent trombozu gelişen hastalarda DAPT skoru anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Univariate analizlerde de yüksek DAPT skorunun 13 kata varan oranlarda artmış geç ve çok geç stent trombozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Mevcut çalışma ayrıca günlük pratikte özellikle birinci yıldan sonra hastalarda DAPT skorunun yüksek PRECISE-DAPT skorunun düşük olmasına rağmen uzamış İATT kullanımının düşük olduğunu göstermiştir ve 1 yıldan sonra stent trombozu gelişen hastaların %85'inin DAPT skoru yüksekken bu hastaların

10'unda 1. yılın sonunda İATT kesilmiş ve tek ASA almaktayken stent trombozu gelişmiştir. Bu hastaların tamamında AKS tanısı vardı ve %70'ine ikinci jenerasyon İKS implante edilmişti. Bu sonuç DAPT çalışması verileriyle de uyumludur. DAPT çalışmasında da uzamış İATT'den en çok fayda gören hasta grubu AKS olanlar olarak izlenmiştir [8]. On iki ay ve sadece 1-3 ay İATT tedavilerini karşılaştıran çalışmalarda ise hastalarda İATT süresi uzarken ciddi kanama oranları artmış, ancak iskemik olayların önlenmesinin beklendiği kadar olmadığı gösterilmiştir [7, 15]. Mevcut çalışma ve DAPT çalışması ile diğer negatif çalışmalar arasındaki en temel farklılık tromboz açısından en yüksek riskli AKS hastalarının bu çalışmalarda düşük oranda yer almasıdır.

PKG sonrası özellikle AKS sonrası hastane yatış dönemini içeren kanama risk skorları olsa da hastane dışı kanamaları tahmin etmek için risk skoru azdır [20, 21]. PRECISE-DAPT skoru 8 çok merkezli klinik çalışmadaki hastanın verileri üzerinden geliştirilirken PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) çalışması gibi başka klinik çalışmadaki hastalar üzerinden kontrolü yapılarak hastane dışı kanamaları öngörmeyi hedeflemektedir [4, 22]. DAPT skoru gibi bu skorun da gerçek yaşamda geçerliliği kanıtlanmamıştır. Mevcut çalışma PKG sonrası İATT alan ciddi kanama gelişen hastalarda bu skorun anlamlı olarak yüksek olduğunu ve 5 kat artmış riskle ilişkili olduğunu göstermiştir. PRECISE-DAPT çalışmasının hem artışı hem de kısıtlılığı olabilecek olan P2Y12 tedavilerindeki çeşitlilik mevcut çalışmada da mevcuttur. Skor geliştirilirken kullanılan hastaların birçoğu klopidogrel kullanırken, validasyondaki PLATO çalışmasında hastalar hem klopidogrel hem de tikagrelor kullanmaktadır. Mevcut çalışmada da hastaların %35'i tikagrelor alırken sadece 1 hasta prasugrel kullanmaktadır. Ayrıca PLATO çalışmasında sadece AKS hastaları mevcuttur ve daha önce GİS kanaması olan hastalar da dahil edilmişti. Mevcut çalışma daha önce belirtildiği gibi yüksek oranda AKS hastası mevcuttur ve hastaların %9'unda daha önce kanama öyküsü mevcuttur. PRECISE-DAPT skoru kanama olaylarını değerlendirirken TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) kanama derecelendirmesi kullanmış ve PLATO çalışmasında TIMI'ye göre yapılan analizde kanama olaylarının öngörmede yetersiz olduğu saptanınca klinik kanama olaylarını

tanımlamada daha açık ve etkili olan mevcut çalışmadaki gibi BARC 3 ve üstü olaylara göre analiz yapılmıştır ve PRECISE-DAPT skorunun etkinliği gösterilmiştir [4]. Kısacası mevcut çalışma verileri de PRECISE-DAPT skoru çalışmalarına benzerdir ve gerçek yaşam hastalarında da skorun ciddi kanama olaylarıyla ilişkisini göstermiştir. Ayrıca özellikle ciddi kanama gelişen hastalar İATT süreleri PRECISE-DAPT skoruna göre değerlendirildiğinde BARC 3 ve üstü kanama gelişen 17 hastadan 10'unda skoru yüksek olmasına rağmen 6 aydan uzun İATT alırken olay gelişmiştir. ESC kılavuzu bu konuda hastaların AKS ya da stabil koroner arter hastalığı olmasının dışında PRECISE-DAPT gibi kanama riskini gösteren skoru yüksekse uygun olan en kısa sürede (Stabil koroner hastalığı ya da AKS hastalarında 6 ayı geçmeden) İATT kesilmesi gerektiğini önermektedir [1, 23]. Mevcut çalışma retrospektif olsa da bu hastalarda PRECISE-DAPT skoru kullanılarak İATT süresi belirlenseydi kanama olaylarının azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Kanama ve iskemik olaylar açısından yüksek riskli AKS hastalarının %81,4 oranında bulunduğu mevcut çalışmada hem ciddi kanama gelişen hem de stent trombozu gelişmiş hasta grupları karşılaştırıldığında yaş, DM, HT gibi risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmezken, DAPT ve PRECISE-DAPT skorlarının anlamlı olarak farklı olması risk faktörlerinin tek başına değil, tüm risk faktörlerinin kümülatif etkisi sonucu olayların geliştiğini ve bu sonuçların ancak risk skorları gibi bütüncül değerlendirme yöntemleri ile öngörülebileceği hipotezini desteklemesi açısından çalışma sonuçları anlamlıdır.

Mevcut çalışmada stent trombozu %5,5 oranında, kanama da %4,6 oranında görülürken bu oranlar DAPT çalışmasının stent trombozu ve majör advers kardiyak olaylar için yaklaşık %2, ciddi kanama için %3'ün altındaki oranları ile karşılaştırıldığında görece yüksek olduğu izlenmiştir [8]. Ancak DAPT çalışmasında perkütan girişim sonrası 1 yılda hastalar olay geçirmez ise çalışmaya alınmışlardır. Mevcut çalışmaya benzer olarak AKS hastalarının alındığı PEGASUS çalışmasında da TIMI majör kanama %2,6, Mİ ise yaklaşık %4,5'dir [17]. Yakın zamanda yayınlanan 1 yıldan kısa İATT çalışmalarından STOP-DAPT 2 (Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed

by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI) ve SMART-CHOICE (Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) çalışmalarında olay oranları daha düşüktür bunun nedeni ise bu çalışmalarda AKS tanılı hasta oranlarının daha az olması ve açık etiketli çalışmalar olması nedeniyle yüksek riskli hastaların alınmamış olması olabilir [15]. Ayrıca kanama öyküsü olan hastalar birçok çalışmadan dışlanırken mevcut çalışmada %9 oranında daha önce kanama öyküsü olan hasta vardır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın en temel kısıtlılığı kısmi retrospektif tasarımı ve üçüncü basamağa başvuran hastaların alınmasıdır. Çalışma merkezinin referans hastane konumu ve olasılıkla riskli hastaların buraya başvurusu özellikle çalışmada yer almayan kararsız angina pectoris hasta grubunun ve diğer düşük riskli hastaların çalışmada temsilini kısıtlamıştır. Merkeze başvuru temel alındığı için perkütan koroner girişim sonrası kardiyovasküler ya da başka nedenle mortalite gelişen hastalar değerlendirilememiştir. Tedavide bir değişiklik söz konusu olmaması nedeniyle medikal tedavilerde skorlara göre yapılacak değişikliğin sonuçlarını değerlendirmek mümkün değildir. Ayrıca hastalarda Tikagrelor ve Prasugrel kullanımı olması gerekenden düşüktür, hastalarda hangi gerekçelerle hangi P2Y12 çeşidinin başlandığı ya da değiştirildiği elde edilen tıbbi kayıtlarda yer verilmediği için bilinmemektedir. Ancak literatürdeki benzer çalışmalar değerlendirildiğinde birçoğunda mevcut çalışmadakine benzer şekilde heterojen P2Y12 kullanılmıştır. Referans çalışmalar göz önüne alındığında çalışmadaki hasta sayısı kısıtlı gibi görünse de gerçek yaşam pratiğini yansıtmaması ve yukarıda bahsedilen nedenlere bağlı olarak olay sayısı yüksektir. Bu durum da gruplar arası karşılaştırma yapmak için çalışmanın istatistiksel gücünü arttırmaktadır.

Sonuç olarak, PRECISE-DAPT ve DAPT skoru gerçek yaşamda perkütan koroner girişim yapılmış ve takip edilen hasta grubunda da iskemik olay ve ciddi kanamalarla ilişkilidir. Günlük pratikte İATT süresinin belirlenmesinde bu skorlar kullanılmamaktadır ve hastalar

olasılıkla ihtiyaçları olan sürelerden daha uzun ya da daha kısa İATT almaktadır. Bu durumun da stent trombozu ve ciddi kanama gibi istenmeyen sonuçları arttırdığı düşünülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;39:213-260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
2. Amin AP, Bachuwar A, Reid KJ, et al. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2130-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.044>
3. Genereux P, Giustino G, Witzensichler B, et al. Incidence, predictors and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1036-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1323>
4. Costa F, Van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-1034. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30397-5)
5. Capodanno D, Angiolillo DJ. Tailoring duration of dapt with risk scores. *Lancet* 2017;389:987-989. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30591-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30591-3)
6. Howard CE, Nambi V, Jneid H, Khalid U. Extended duration of dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: how long is too long? *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012639. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012639>
7. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of p2y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2428-2437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
8. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>

9. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-1749. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
10. Dapt risk calculator. Available at: <https://www.acc.org/tools-and-practice-support/mobile-resources/features/dapt-risk-calculator> accessed data 10 Ekim 2019
11. PRECISE-DAPT risk calculator. Available at: <http://www.precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html>. accessed data i 10 Ekim 2019
12. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials. *Circulation* 2007;115:2344-2351. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313>
13. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. *Circulation* 2011;123:2736-2747. <https://doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
14. Helft G, Steg PG, Le Feuvre C, et al. Stopping or continuing clopidogrel 12 months after drug-eluting stent placement: the OPTIDUAL randomized trial. *Eur Heart J* 2016;37:365-374. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv481>
15. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving pci: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:2414-2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
16. Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:304-312. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003303>
17. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
18. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-705. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000116202.41966.D4>
19. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide swedish coronary angiography and angioplasty registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-613. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr479>
20. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-st-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-1882. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.828541>
21. Flores-Rios X, Couto-Mallon D, Rodriguez-Garrido J, et al. Comparison of the performance of the crusade, acuity-horizons, and action bleeding risk scores in stemi undergoing primary pci: insights from a cohort of 1391 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:19-26. <https://doi.org/10.1177/2048872612469885>
22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
23. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2018;40:87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

Etik onayı: Çalışma için çalışmanın yürütüldüğü, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.05.2019 tarih ve E.166650 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi

Seroprevalence of Chlamydia trachomatis at infertile women and analysis of the current situation

Rasih Felek

Gönderilme tarihi: 19.02.2019

Kabul tarihi: 02.07.2019

Özet

Amaç: Bu çalışma hastaneye başvuran kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansını saptamak için yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvurup infertil tanısı alan 145 hastada ve 81 doğum yapmış kadında klamidyal antijen ve anti-klamidyal antikor araştırıldı.

Bulgular: İnfertil grupta bir (%0,7) hastada endoservikal klamidyal antijen; 7 (%4,8) hastada anti-klamidyal antikor pozitif iken, fertil olgularda endoservikal klamidyal antijen ve anti-klamidyal antikor pozitifliği saptanmadı.

Sonuç: 145 infertil kadında %5,5 (antikor pozitif yedi ve antijen pozitif bir olgu) seropozitifliğin elde edildiği; infertil olgularda antikor pozitifliği 25-35 yaşları arasında yoğunluk kazandı; Klamidyal antijen pozitif bulunan bir olgunun 20 yaşında olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Chlamydia trachomatis*, antijen, antikor, infertilite.

Felek R. İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* seroprevalansı ve güncel durumun irdelenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:149-154.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the prevalence of Chlamydial infection and its role in infertility.

Material and methods: Antigen of *Chlamydia trachomatis* and antibodies to this antigen were investigated by ELISA technique in 145 infertile women and in 81 fertile healthy women who have no obstetrical problems.

Results: In the infertile group, only one (0.7%) endocervical sample was found antigen positive while no positive result was found in control group. As for the antibody studies, we found positive result in the sera of seven (4.8%) infertile women. But none of the control group had antibody.

Conclusion: Infertile patients were asked to fill an inquiry form. In all cases, chlamydial antigen from endocervical samples, anti-chlamydial Ig G antibodies from venous blood were investigated.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, antigen, antibody, infertility.

Felek R. Seroprevalence of *Chlamydia trachomatis* at infertile women and analysis of the current situation. Pam Med J 2020;13:149-154.

Giriş

Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar (CYBİ), tüm dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda klamidyal infeksiyonunun CYBİ içinde en yaygın olduğu kabul edilmektedir [1-7].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre; dünya genelinde 90 milyon klamidyal infeksiyonu bulunmaktadır [1]. Kadınlarda *Chlamydia trachomatis*'in yol açtığı genital infeksiyonlar, yalnızca sıklıkları açısından değil, aynı zamanda

hastalığın sonuçları açısından da önem taşır. Genital klamidyal infeksiyonlarının çoğunun asemptomatik olarak bulunması, buna bağlı hastalığın yayılması ve tedavi edilmediği için geç dönem sekel oluşturması önemli sorunlardandır [3-5].

Genital klamidyal infeksiyonlar, neden oldukları akut ya da kronik sağlık sorunları nedeniyle infertilite, ektopik gebelik ve yenidoğanda körlüğe kadar giden göz infeksiyonları gibi sosyal ve yaşamsal önemi olan sonuçlarıyla önem taşır [2-6].

Chlamydia trachomatis izolasyonunun zorluğu ve bir çok benzer klinik tablodan *Neisseria gonorrhoeae*'nin sorumlu tutulması, *C. trachomatis* ile ilgili çalışmaları geri plana itmiştir. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan araştırmalarda CYBİ'da *C. trachomatis* prevalansı %1,4-49,16 arasında rapor edilmiştir [7-12].

İnfertil çiftte tedavi başarısızlığının temelinde CYBİ'nin varlığının araştırılması önerilmektedir. *C. trachomatis*'in neden olduğu infertilite oranı %4,7-36,9 arasında bildirilmiştir [7-17]. İnfertiliteye ait etiyolojik bir neden bulunduğu taktirde, infertilite tedavisinde başarı oranı yükselmektedir [4, 5].

Sunulan araştırmada hastanemize başvuran infertil olgularda, *C. trachomatis* antijeni ve buna karşı oluşan özgül IgG antikorları varlığının ELISA yöntemiyle araştırılarak, *C. trachomatis* enfeksiyonunun seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 145 infertil hasta ve normal doğum yapmış, obstetrik sorunu saptanmamış 81 fertil kadından endoservikal sürüntü alınarak Clearview (Unipath Ltd., Bedford, Birleşik Krallık) test kiti ile klamidyal antijen; 5 mL kadar venöz kan alınarak LabSystems (LabSystems Diagnostics Company, Finlandiya) test kiti ile anti-klamidyal Ig G antikor ELISA yöntemi ile araştırılmıştır.

Primer infertilite en az bir yıl süreyle korunmamaya rağmen hiç gebelik oluşmaması durumunu tanımlar. Sekonder infertilite ise önceden gebelik oluşması sonrasında tekrar çocuk isteme durumunda en az bir yıl korunmamaya rağmen yeni bir gebelik olamaması durumudur [4, 5].

Çalışma kapsamına alınan infertil hastalara; yaş, gebelik sayısı, düşük sayısı, evlilik süresi, geçirmiş oldukları sistemik hastalıkları içeren sorular yöneltildi ve yanıtlar anket formuna kaydedildi. Anket formuna göre hasta grubu primer ve sekonder infertil olarak iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel veriler SPSS bilgisayar programıyla (Ver 6.0, Chicago, Illinois, ABD) değerlendirildi. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2019 tarih ve 70904504/67 sayısı ile onay alınmıştır.

Bulgular

Araştırmaya 145 (18-42 yaş arası) hasta ve 81 (18-47 yaş arası) kontrol grubu alındı. İnfertilite sorunuyla başvuran hastaların çoğunluğunu 25-30 yaş grubu hastalar oluşturuyordu (61/145, %42). Kontrol grubunda birinci sırayı 18-24 yaş grubu alırken (40/81, %49) hemen arkasından 25-30 yaş grubu (30/81, %37) gelmekteydi ($p < 0,05$).

Araştırma kapsamına alınan hastaları primer ve sekonder infertil olarak iki alt gruba ayrıldı. Primer infertil 111 hasta ve sekonder infertil 34 hastanın yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre primer infertil hastaların yaş ortalaması 26,6, sekonder infertil hastaların yaş ortalaması 30,3 idi ($p < 0,05$).

Klamidyal antijen sadece 18-24 yaş arası bir (%0,7) hastada saptanırken, klamidyal antikor 25-30 yaş arasında dört, 31-35 yaş arasında iki ve 36-42 yaş arasında bir hastada olmak üzere yedi (%4,8) hastada saptandı. Antijen ve antikor birlikteliği yoktu (Tablo 2).

En fazla klamidyal antikor pozitifliği saptanan 25-30 yaş grubundaki hastaların ortalama evlilik süresi 6,9 yıl, ortalama doğum sayısı bir ve ortalama düşük sayısı iki iken pozitiflik saptanmayan 18-24 yaş grubunda ortalama evlilik süresi 3,4 yıl, ortalama doğum sayısı bir ve ortalama düşük sayısı bir bulundu. Kontrol grubunda laboratuvar sonuçlarında klamidyal antijen ve antikor pozitifliği saptanmamıştır.

Çalışma grubunda yaş grupları arasında antikor dağılımına bakıldığında fark saptanmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 1. Çalışma grubundaki infertil hastaların primer ve sekonder infertil olarak yaş durumlarına göre ayırımı.

Yaş grupları	primer n	infertil ortalama	sekonder n	infertil ortalama
18-24	39	21,2	5	22
25-30	46	26,6	15	28,1
31-35	17	32,4	6	32,7
36-42	9	38,1	8	37,6
Toplam	111	26,4	34	30,3

Tablo 2. Çalışma grubundaki infertil hastaların laboratuvar sonuçlarının hasta yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grupları	Klamidyal antijen	Klamidyal antikor
18-24	1	0
25-30	0	4
31-35	0	2
36-42	0	1
Toplam	1	7

Tartışma

Chlamydia trachomatis'in genital enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği hipotezi, ilk defa Lindger tarafından ortaya atılmasına rağmen bu konudaki ilk somut bulgular Heymann'ın 1910 yılında yaptığı bir çalışmayla, servisitli kadınların servikal epitelyal hücrelerinde tipik intrasitoplasmik inklüzyonları göstermesiyle elde edilmiştir [2]. Bu etkenin, ilk olarak hücre kültürlerinde üretilmeleri ve arkasından mikroimmünofloresan yöntemi ile hasta serumlarında klamidyal antikorların saptanması sonucu çalışmalar daha da hız kazanmış, geniş epidemiyolojik araştırmalar başlatılmıştır [1-6].

Klamidya enfeksiyonları, cinsel yolla geçen hastalıklar arasında giderek önem kazanmaktadır. Batı topluluklarında, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*'den 3-5 kez daha sık görülür. Asemptomatik hastalarda mikrobiyal patojenin araştırılmaması ve ampirik tedavi yönteminin uygulanması nedeniyle klamidyal enfeksiyonların tanısı doğrulanmamaktadır [1-6].

Multipartnerli seksüel aktif kadınlarda *C. trachomatis* enfeksiyonunun yaygınlığının toplumlara göre sıklığı değişmekle birlikte, yüksek olduğu bilinmektedir [7]. Endoservikal *C. trachomatis* enfeksiyonu olan ve tedavi görmeyen kadınların %40 kadarında enfeksiyon üst genital yollara yayılarak tubalarda tıkanıklıklara yol

açmaktadır [3-6]. Genital *C. trachomatis* enfeksiyonları sonucunda kadınlarda salpenjit ve infertilite gibi ağır komplikasyonlar gelişebilmektedir. Komplikasyonların önlenmesi açısından, üst genital sisteme enfeksiyonun yerleşmesinden önce tanı konup tedavi edilmesi gerekmektedir. Özellikle portörlük açısından risk gruplarının tesbiti ve tetkiki önem kazanmaktadır. Günümüzde genelev kadınlarının rutin taramalarında gonore ve sifilizin yanında, klamidya enfeksiyonlarının da araştırılması gerekir [1].

Klamidyal enfeksiyonlar genellikle nonspesifik klinik belirtiler oluşturduğundan, etkenin belirlenmesinde laboratuvar tanı yöntemleri oldukça önemli yer tutmaktadır. Günümüzde her laboratuvar kendi olanakları doğrultusunda klamidyal enfeksiyonların tanısında değişik yöntemler kullanmaktadır. Hücre kültürü yönteminde mikroorganizmanın canlılığını kaybetmeden taşınması ve alınan materyalden soyutlanabilmesi özel yöntemler gerektirmekte ve zaman alıcı olmaktadır. Bu yöntem ancak belirli merkezlerde kurulmuş olan klamidya referans laboratuvarlarında uygulanmaktadır.

Konjuktiva, üretra ve serviksten döküntü hücrelerinde klamidyal inklüzyonların giemsa boyası veya poliklonal antikorlarla immünofloresans boyamayla direkt gözlenmesi, sadece konjuktiva için iyi sonuç vermiştir (%70-

95 sensitivite ve %98-99 spesifite). Ancak genital infeksiyonlarda düşük duyarlılık (%20-50), özgül olmayan boyanma gibi nedenler bu yaklaşımın değerini olumsuz yönde etkilemektedir [12].

Çalışmamız kapsamında, hastalarda klamidya antikorları ile yaş grupları karşılaştırılmıştır. Klamidyal antikor pozitifliğinin 25-30 yaş grubunda yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuç ülkemizdeki evlilik çağı ve aktif cinsel yaşam ile de uyumludur [7, 9].

Olgular, primer ve sekonder infertil olarak iki gruba ayrılmış, primer infertil altı olguda (%5,4) klamidyal antikor pozitifliği ve sekonder infertil bir olguda (%2,9) pozitiflik bulunmuştur. Klamidyal antijen ise sadece primer infertil bir olguda (%0,7) pozitiflik bulunmuştur (Tablo-3).

Bakır ve ark. [8] infertilite sorunu bulunan olguların %10,8 (4/37)'inde EIA pozitifliği saptamışlar ve EIA için total sensitivite %90 ve

özgüllük %98 bulmuşlardır. Bu nedenle EIA oldukça hassas ve özgül bir yöntem olarak karşımıza çıkmakta, yüksek tanısal değeri ile kullanışlı bir yöntem özelliğini taşımaktadır. Yıldız ve ark. [12] 118 infertil olgunun 21'inde (%11,17) pozitif bulmuşlardır. Yergök ve ark. [13] 32'si primer ve 18'i sekonder olmak üzere toplam 50 infertil kadını araştırmışlar, yedisinde (%14) Ig G pozitif bulmuşlardır. Sırmatel ve ark. 52 infertil hastada klamidyal antikor %34,6 ve klamidyal antijen araştırdıkları başka bir çalışmada 90 infertil kadında %30 pozitiflik saptamışlardır [14, 15]. Yavuz ve ark. [16] 58 infertil hastada %12,06 klamidyal antikor pozitifliği saptamışlardır.

Dünyada ve Türkiye'de infertil hastalarda yapılan çalışmalarda %4,7 ile %71,6 arasında değişen oranlarda C. trachomatis antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu değişiklikler çalışmanın yapıldığı ülke ve bölgelerden kaynaklanabilir (Tablo 4).

Tablo 3. Primer sekonder infertillerde antijen ve antikor pozitifliğinin dağılımı.

İnfertilite	Antijen pozitif	Antikor pozitif
Primer	1	6
Sekonder	0	1

Tablo 4. Dünyada ve Türkiye'de infertil hastalarda saptanan klamidyal infeksiyon seroprevalans verileri.

Yazar	Yer	Yıl	Yöntem	Hasta sayısı	Antikor pozitif %
Güner [9]	Ankara	1988	EIA	64	14
Bakır [8]	Suudi Arabistan	1989	EIA	37	10,8
Yıldız [12]	Ankara	1990	EIA	118	11,17
Yergök [13]	İstanbul	1990	EIA	50	14
Cengiz [9]	Ankara	1992	EIA	59	49,16
Dereeli [10]	İzmir	1993	EIA,DFA	86	4,7
Sırmatel [14]	Gaziantep	1999	EIA	90	30
Yavuz [16]	Van	1999	EIA	58	12,06
Sırmatel [15]	Gaziantep	2002	EIA	52	34,6
Malik [19]	Hindistan	2009	EIA	40	55
Qouqa [18]	Filistin	2009	EIA, PCR	109	20,2
Siemer [17]	Gana	2008	EIA, PCR	191	39,5
Ehis [20]	Nijerya	2014	EIA	325	59,5
Menon [21]	Samoa	2014	EIA, PCR	90	51
Mboloko [22]	Kongo	2016	EIA	67	71,6
Joolayi [23]	İran	2017	EIA, PCR	100	6

Bizim sonuçlarımızla kıyasladığımızda seropozitifliğin oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

Sunulan araştırmadaki en yakın değerlerin elde edildiği Dereli ve ark.nın [10] çalışmasında; 86 infertil olgunun 8'inde (%4,7) pozitiflik saptanmıştır.

Sonuç olarak; 145 infertil kadında %5,5 (antikor pozitif yedi ve antijen pozitif bir olgu) seropozitifliğin elde edildiği; İnfertil olgularda antikör pozitifliği 25-35 yaşları arasında yoğunluk kazandı; Klamidyal antijen pozitif bulunan bir olgunun 20 yaşında olduğu tespit edilmiştir.

Klamidyal enfeksiyonların ülkeler, bölgeler hatta şehirlerarası prevalansında büyük farklılıklar gözlenmekte ve sosyo-ekonomik, sosyo-kültürel gelişmişlik düzeylerine göre değişik sonuçlar elde edilmektedir. Ulaşılabilen literatüre göre Tablo 4'de klamidyal antikör pozitiflikleri verilmektedir [8-23].

Komşu ülkelerin sosyo-ekonomik yapısında meydana gelen hızlı değişiklikler nedeniyle ülkemize çeşitli sebeplerle nüfus hareketliliğinin artması klamidyal enfeksiyonların yöremizde de toplum sağlığını tehdit edebileceğini öngörmekteyiz. Bu nedenle klamidyal enfeksiyonların tanı ve tedavisine yönelik ihtiyaçların bölgenin yapısına uygun olarak belirlenmesi, riskin azaltılmasında kişilerin sağlık ve hijyenik kurallara uymasını sağlamak yönünde bilgilendirmenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- 1- Öztoklu İ, Yücel A. *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonları. Ankara Medical Journal 2012;12:32-35.
- 2- Procop GW, Church DL. *Chlamydia trachomatis*. In; Koneman EW, ed. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology *Wolters Kluwer Company*, seventh ed. Philadelphia 2017;3741-3747.
- 3- McGregor JA. Chlamydial infection in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:3565-3592.
- 4- Speroff L, Fritz M. Female infertility. In; Speroff L, ed. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams&Wilkins, seventh ed. Philadelphia 2005;13-46.

- 5- Damjanov I. *Pathology of infertility*. Mosby Inc. Philadelphia 1993.
- 6- Pearlman MD, Mcneeley SG. A review of the microbiology, immunology, clinical implications of the *C. trachomatis* infection. *Obstet Gynecol Surv* 1992;47:448-461.
- 7- Zarakolu P, Alp Ş, Yağcı S. Ankara ilinde kayıtlı seks çalışanı kadınlarda iyileştirilebilir cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların sıklığı. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:117-121.
- 8- Bakır TMF, Hossain A, De-Silva S, et al. Enzyme immunoassay in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections in diverse patient groups. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1989;33:189-197.
- 9- Güner H, Rota S, Yıldız A, Erdem A. Geçirilmiş Chlamydial enfeksiyonlarının serolojik olarak tesbiti. *Kadın Doğum Dergisi* 1988;4:112-115.
- 10- Dereli D, Ertem E, Serter D, Tavmergen E, Tavmergen E, Çapanoğlu R. İnfertil kadınlarda direkt floresan antikör ve EIA yöntemleri ile *Chlamydia trachomatis* insidansı: yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1993;23:110-112.
- 11- Cengiz L, Kıyan M, Cengiz AT, ve ark. Steril-İnfertil olguların serumunda *C. trachomatis* Ig G'nin ELISA ile araştırılması. *İnfeksi Derg* 1992;7:309-312.
- 12- Yıldız A, Güner H, Rota S, Erdem A. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in the Turkish female population. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:282-284. <https://doi.org/10.1159/000293335>
- 13- Yergök YZ, Ülgenalp İ, Aşar G, Koşan E. İnfertil olgularda enfeksiyon dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1990;20:248-252.
- 14- Sırmatel F, Telli E, Bayrak S, Sırmatel Ö. İnfertilite araştırmalarında *Chlamydia trachomatis* antijeninin klinik önemi. *Ank Üni Tıp Fak Mecm* 1999;52:227-229.
- 15- Sırmatel F, Sırmatel Ö, Kutlar İ. Kronik genito-üriner enfeksiyon ve infertil hastalarda *Chlamydia trachomatis* serovarlarının mikro-immunofloresans yöntemi ile araştırılması. *İnfeksi Derg* 2002;16:27-30.
- 16- Yavuz MT, Şimşek M, Berktaş M. Van yöresinde fertil ve infertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* prevalansının araştırılması. *İnfeksi Derg* 1999;13:489-491.
- 17- Siemer J, Theile O, Larbi Y, et al. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for infertility among women in Ghana, West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:323-327.
- 18- Qouqa IA, Shubair ME, Jarousha AM, Sharif FA. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* among women attending gynecology and infertility clinics in Gaza, Palestine. *Int J Infect Dis* 2009;13:334-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.07.013>

- 19- Malik A, Suchitra J, Rivzi M, Hakim S. *Chlamydia trachomatis* infection in women with secondary infertility. Fertil Steril 2009;91:91-95. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.070>
- 20- Ehis OL, Cyril O, Tolulope E, Deborah OF. Prevalence and risk of *Chlamydia trachomatis* in symptomatic patients attending clinics in South West Nigeria. Arch Clin Microbiol 2014;5:1-11.
- 21- Menon S, Stansfield SH, Walsh M, et al. Sero-epidemiological assessment of *Chlamydia trachomatis* infection and sub-fertility in Samoan women. BMC Infect Dis 2016;16:175. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1508-0>
- 22- Mboloko E, Fataki M, Nzau-Ngoma E, et al. Tubal infertility and *Chlamydia trachomatis* in a Congolese infertile population. Open J Obstet Gynecol 2016;6:40-49. <https://doi.org/10.4236/ojog.2016.61005>
- 23- Joolay F, Navidifar T, Jaafari RM, Amin M. Comparison of *Chlamydia trachomatis* infection among infertile and fertile women in Ahvaz, Iran: a case control study. Int J Reprod BioMed 2017;15:713-718.

Etik onayı: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.02.2019 tarih ve 70904504/67 sayısı ile onay alınmıştır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve natriüretik peptidler: retrospektif kapalı kohort verileri

Heart failure with reduced ejection fraction, atrial fibrillation and natriuretic peptides: retrospective data from a closed cohort

Ebru İpek Türkoğlu, Emine Çiğdem Kırçıçeği Çiçekdağ

Gönderilme tarihi: 18.11.2019

Kabul tarihi: 20.12.2019

Özet

Amaç: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY), kalp yetersizliği (KY) kliniği ile birlikte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SoVEF) <40 olması olarak tanımlanır ve bu grupta eşlik eden atriyal fibrilasyon (AF) daha kötü bir prognozla birlikte. Biz bu çalışmamızda, kendi kohortumuzda bulunan DEF-KY ve AF hastalarının özelliklerini ve NT-proBNP düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran SoVEF <40 olan AF eşlik eden ve kompanse KY fazında en az bir kere NT-proBNP değeri bulunan ayakta hastalar çalışmaya alındı. Hastaların bazal özellikleri ile stabil ve dekompanse fazdaki NT-proBNP düzeyleri araştırıldı.

Bulgular: DEF-KY ve eşlik eden AF bulunan 48 hasta analize alındı. Ortalama yaş 71,8±9,1 yıl, SoVEF %35,9±2,3, CHA2DS2 ve CHA2DS2VASc skorları sırasıyla 3,3±1,3 ve 4,8±1,4 idi. Stabil fazdaki medyan NT-proBNP 2039,50 pg/ml bulundu. Dekompense fazda NT-proBNP, 15 hastada mevcuttu ve medyan 3093 pg/ml (artış %91,34) idi. NT-proBNP düzeyindeki değişim ne CHA2DS2 ne de CHA2DS2VASc skorları ile korele değildi.

Sonuç: Natriüretik peptidlerin KY tanısındaki önemi bilinmektedir ancak her ne kadar AF varlığında daha yüksek olduklarına dair temel bir bilgi olsa da AF ile birlikte olan DEF-KY hasta grubunda üst sınırlar bilinmemektedir. Bu çalışma, AF olan DEF-KY hastalarında stabil fazdaki NT-proBNP düzeyinin sinüs ritminde önerilen üst sınırların çok üstünde olduğunu ve bazal değerlere göre minimum %40,7 artışın dekompanse ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamız, AF olan DEF-KY hastalarında kompanse fazdaki NT-proBNP'nin bilinmesinin bireyselleştirilmiş tedavinin bir parçası olarak dekompanse tanısı için önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, NT-proBNP.

Türkoğlu Eİ, Kırçıçeği Çiçekdağ EÇ. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve natriüretik peptidler: retrospektif kapalı kohort verileri Pam Tıp Derg 2020;13:155-162.

Abstract

Purpose: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is defined as clinical heart failure (HF) when the left ventricle ejection fraction (LVEF) is less than 40%. Concomitant atrial fibrillation (AF) is associated with worse prognosis in this group and N-terminal-pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels are not widely investigated. In the present study, we aimed to investigate patients in a closed cohort with HFrEF and AF and their NT-proBNP levels.

Materials and methods: Data of patients who applied to the cardiology outpatient clinic of Izmir Kemalpaşa State Hospital between January and June 2018 is reviewed retrospectively. Patients who diagnosed with AF and HF with LVEF <40% and NT-proBNP level in stable phase of chronic HF are included to the study. Demographics of patients with HFrEF and AF and their NT-proBNP levels are investigated.

Results: According to the inclusion criteria, 48 patients were enrolled to the study. Mean age, LVEF, CHA2DS2 and CHA2DS2VASc scores were 71.8±9.1 years, 35.9±2.3%, 3.3±1.3 and 4.8±1.4 respectively. Median NT-proBNP level in stable chronic phase of HF was 2039.50pg/ml. NT-proBNP level in decompensated phase of HF was present in 15 patients and the median level and the change of NT-pro BNP were 3093 pg/ml and 91.34% respectively. There was no correlation between the change of NT-proBNP level and CHA2DS2 or CHA2DS2VASc scores.

Conclusion: The clinical value of NT-proBNP in the HF is well known. AF is another condition which may cause higher levels. Although higher levels of NT-proBNP are expected with the co-presence of HFrEF and AF, the upper limit is not known. The knowledge of the NT-proBNP level in stable chronic HFrEF and AF patient may help for the diagnosis of decompensation in part of individualised treatment.

Ebru İpek Türkoğlu, Uzm. Dr. İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İZMİR, e-posta: dripek73@yahoo.com, cigdemcicekdag@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2321-8868) (Sorumlu Yazar)

Emine Çiğdem Kırçıçeği Çiçekdağ, Uzm. Dr. Kemalpaşa Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İZMİR, e-posta: cigdemcicekdag@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2356-1420)

Key words: Atrial fibrillation, heart failure with reduced ejection fraction, NT-proBNP.

Türkoğlu Eİ, Kırçıoğlu Çiçekdağ EÇ. Heart failure with reduced ejection fraction, atrial fibrillation and natriuretic peptides: retrospective data from a closed cohort. Pam Med J 2020;13:155-162.

Giriş

Kalp yetersizliği (KY), yapısal veya fonksiyonel bir kardiyak anomali varlığında, azalmış kardiyak debi veya artmış intrakardiyak basınca bağlı gelişen, tipik semptomları olan klinik bir sendromdur. Son Avrupa KY kılavuzu, KY tanımını nefes darlığı, yorgunluk, ayaklarda şişme gibi klinik semptomların varlığı ile sınırlamıştır. Klinik semptomların olmaması durumunda tanım, sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu olarak belirlenmiştir. Son kılavuz ayrıca KY terminolojisinde düşük ejeksiyon fraksiyonlu (DEF), orta seviyede ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF) KY tanımlarını getirmiştir. Bir süredir KY olan hastalar, 'kronik' KY olarak, en az 1 aydır semptom ve bulguları değişmeden kalan hastalar, 'stabil' olarak ve kronik-stabil fazda seyredirken KY kötüleşen hastalar, 'dekompanse' olarak tanımlanır. Dekompansasyon ani olabildiği gibi yavaşça da olabilir [1]. KY hastalarında semptomların ciddiyeti ile sağkalım arasında açık bir ilişki vardır [1-4]. Hospitalize edilen hastalarla ilgili son veriler DEF-KY insidansında bir azalma düşündürmektedir [1, 5, 6]. Son yıllarda tedavideki gelişmeler, DEF-KY hastalarında sağkalımı arttırmış ve hospitalizasyonu azaltmıştır. En son Avrupa verileri, DEF-KY için 12-aylık tüm sebepli mortalite oranını hospitalize hastalarda %17, stabil/ayaktan hastalarda %7 olarak vermektedir. ESC-HF çalışmasında, stabil hastalarda 12 aylık hospitalizasyon oranı %32 bulunmuştur. Tüm sebepli mortalite DEF-KY grubunda KEF-KY grubuna göre daha yüksektir [1, 7]. Atriyal fibrilasyon (AF), SoVEF'den bağımsız olarak tüm KY gruplarında en sık görülen ritm bozukluğudur ve kardiyak fonksiyonları daha da bozarak KY semptomlarında kötüleşmeye yol açar [8]. Her ne kadar ileri yaş ve KY ciddiyeti etkili olsa da kronik KY ve kalıcı AF olan hastaların prognozu, sinüs ritminde olanlardan kötüdür [1, 9, 10]. Natriüretik peptidler (NP), standart yöntemlere göre KY tanısında oldukça yüksek bir tanısal doğruluk oranına sahiptir [11]. KY için kantitatif bir belirteç olan NP, sürekli bir değişken olarak

değerlendirilmelidir. Düşük NP düzeyleri KY dışlamada yüksek bir negatif prediktif değere sahipken, yüksek düzeyler varlığında dispeninin KY ile ilişkili olduğu düşünülmelidir. Ancak, her ne kadar mortalite ilişkisi devam etse de NP'nin kalp dışı sebeplerle (kritik hastalık, sepsis vb) de yükselebileceği bilinmelidir. Son Avrupa NP kılavuzu, NT-proBNP için akut dispneyle başvuran hastalarda kalp yetersizliği tanısında yaşa göre <50, 50-75 ve >75 yıl için sırasıyla 450, 900 ve 1800 pg/ml değerlerini önermektedir. Akut olmayan durumlarda her yaş grubu için NT-proBNP>600Pg/ml, KY düşündürmelidir [11-13]. KY ve AF varlığında NP değerlendirmek hiç kolay değildir, çünkü AF, daha yüksek NP düzeyleri ile ilişkilidir, hatta tanı için ek bulgusu olmayan bazı hastalarda NP düzeyleri KY için tanısal üst sınır değerlerini geçebilir ve klinik karar vermede zorluklar oluşabilir [11, 14]. Biz bu çalışmada kendi kohortumuzdaki DEF-KY ve AF olan hastaların özelliklerini ve NT-proBNP düzeylerindeki değişimi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastalar, retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden tarandı. Tanı olarak AF ve KY tanılarıyla takip edilen ve SoVEF<%40 olan hastalar bulundu. Bu hastalardan sadece stabil kronik fazda NT-proBNP bakılan 48 hasta çalışmaya alındı. Protez kalp kapağı, ciddi mitral darlık, diyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği hastaları dışlandı. Hastaların geliş şikayetleri, EKG, ekokardiyografi, laboratuvar sonuçları ve kullandıkları ilaçlar HBYS üzerinden bulundu. Kurum, >100,000 nüfuslu bir popülasyona sahip kapalı bir kohortun tek sağlık kurumu olduğu için ve hastaların çoğu çalışma döneminden önce de kliniğin takibinde olduğundan, takipte hastaların nasıl değişim gösterdiği araştırıldı. Hastaların EKG'leri HBYS üzerinden görüntülendi. Hastanedeki ekokardiyografi cihazı, Philips Affiniti 50C idi ve tüm incelemeler bu cihazla yapıldı. NP olarak hastanede daha stabil profil nedeniyle NT-

proBNP kullanılmaktaydı ve ölçümleri Roche Diagnostics GmbH'den Elecsys proBNP II kullanan Cobas® sistemi ile yapıldı.

İstatistiksel analizde normal dağılılan devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılmayan devamlı değişkenler median, minimum ve maksimum olarak ve kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzdeler ile verildi. *P* değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile bakıldı. *R* değeri – negatif yönde, + pozitif yönde, 0,01-0,29=zayıf, 0,30-0,69=orta düzeyli ve 0,70-0,99=güçlü ilişki göstergesi olarak kabul edildi. Analizler için IBM SPSS-22 kullanıldı.

Çalışmanın etik onamı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan 14.11.2018 tarihinde alındı.

Bulgular

Çalışmaya alım kriterleri uygulandıktan sonra KY ve AF tanısı olan ve SoVEF $<$ %40 bulunan 48 hasta analize alındı. Bu hastaların HBYS üzerinden anamnez ve laboratuvar geçmişleri araştırılarak ne süredir kliniğin takibinde oldukları ve önceki laboratuvar parametreleri bulundu. Hastaların yaşı ortalama 71,82 \pm 9,17 yıl, CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorları sırasıyla 3,31 \pm 1,34 ve 4,88 \pm 1,41 idi. Hastaların %43,8 (n=21) erkek, kalan %56,2 (n=27) kadın cinsiyete sahipti. Hastaların ayrıntılı demografik özellikleri Tablo1'de verilmiştir. Sadece 9 hasta (%18,8) sigara kullanıyordu. Koroner arter hastalığı (KAH) 21 hastada (%43,8), hipertansiyon (HT) 42 hastada (%87,5) ve diyabetes mellitus 19 (%39,6) mevcuttu. Hastaların %27,1'inde (13 hastada) serebrovasküler olay (SVO) veya periferik emboli mevcuttu. İki hastada (%4,2) demans, 4 hastada (%8,3) diğer nörolojik hastalıklar mevcuttu. Altı hastada (%12,5) tiroid hastalığı vardı. Kanama hastaların %14,6'sında (n=7) gelişmişti, ancak hayatı tehdit eden veya kritik organ kanaması yoktu. AF tipi, 6 hastada paroksizmal geri kalan 42 (%87,5) hastada kalıcı idi. Tüm hastalar antikoagülan tedavi almaktaydı. Antikoagülan olarak 1 hastada enoksaparin, 7 hastada varfarin sodyum ve geri kalan 40 hastada non-vitamin K oral antikoagülan (NOAK) ajanlar kullanılmaktaydı. Kullanılan ortalama ilaç sayısı 5 \pm 1,1 idi. Analize alınan 48 hastadan 42'si kliniğin düzenli

takibinde idi ve ortalama takip süresi 2,46 \pm 1,2 yıl idi.

İkinci olarak, hastaların böbrek fonksiyonlarının izlemde nasıl bir değişim gösterdiği araştırıldı. Ayrıntılı bilgi Tablo 2'de verilmiştir. Tüm hastaların aktüel (en son) kreatinin ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR) düzeyleri mevcuttu ve bunlar sırasıyla 1,18 \pm 0,28 mg/dl ve 56,19 \pm 16,90 ml/dk idi. Hastaların %43,8'inde (n=21) ilk kreatinin ve GFR değeri de bulunmaktaydı. Bu hastalarda takip süresi boyunca kreatininde ılımlı bir yükselme ve GFR'de ılımlı bir düşme mevcuttu. Hastaların stabil ve dekompanse fazlardaki NT-proBNP düzeyleri ile bu düzeylerdeki değişimler Tablo 3'de verilmiştir. NT-proBNP dağılımı normal olmadığı için median, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Hastaların stabil kronik fazda medyan NT-proBNP düzeyi 2039,50 pg/ml bulundu. Çalışmaya alınan 48 hastanın 15'inde hastaneye yatış gerektiren dekompansementasyon gelişmişti ve dekompanse fazdaki medyan NT-proBNP düzeyi 3093 pg/ml idi. Dekompansasyon ile ilişkili NT-proBNP düzeyindeki medyan artış %91,34 (minimum %40,73 ve maksimum %246,52) bulundu. Korelasyon analizlerinde, NT-proBNP düzeyindeki değişim, yaş, SoVEF, kalp hızı, hemoglobin, CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorları ile korele bulunmadı. NT-proBNP düzeyindeki değişim ile sistolik kan basıncı (r=0,66, p $<$ 0,05) ve sistolik pulmoner arter basıncı (r=0,73, p $<$ 0,05) arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Tartışma

Kalp yetersizliği, mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir ve yaşla görülme sıklığı artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 70 yaşın üstündeki bireylerin \geq %10'unda KY olduğu bilinmektedir. Tedavideki gelişmeler, son 30 yılda özellikle DEF-KY hastalarında hastaneye yatışları azaltmış ve hayatta kalımı arttırmıştır [1]. KY varlığı ve ciddiyetinin kantitatif bir göstergesi olan natriüretik peptidler (NP), KY tanısı ve tedavisinin takibinde birçok fayda sağlamaktadır. Klinik pratikte NT-proBNP ve BNP en sık kullanılan NP'lerdir ve benzer tanısal ve prognostik değere sahiptirler [11]. En son Avrupa kılavuzu, akut dispneli hastalarda KY tanısı için NP üst sınırlarını güncellemiştir. Son kılavuz, tanı koyma üst sınırlarını NT-proBNP için akut fazda yaşla ilişkili olarak, 50 yaştan genç, 50-75 yaş ve 75 yaştan büyük hastalar

Tablo 1. Tanımlayıcı demografikler.

	n	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	48	71,82±9,17
CHA ₂ DS ₂	48	3,31±1,34
CHA ₂ DS ₂ VASc	48	4,88±1,41
Sistolik KB (mmHg)	48	143,73±24,47
Diyastolik KB (mmHg)	48	84,06±14,15
Kalp Hızı (atım/dakika)	48	85,90±20,18
SoVEF (%)	48	35,42±3,75
SoAÇ (mm)	48	51,94±4,00
Triküspid Anulus (mm)	43	40,19±4,49
SPAP (mmHg)	48	42,26±8,51
Hemoglobin (g/dl)	48	13,12±1,95
Hematokrit (%)	48	40,29±5,37
Trombosit (10 ³ /mm ³)	48	227,2±65,2
AKŞ (mg/dl)	48	117,5±32,1
HDL (mg/dl)	47	49,85±14,10
LDL (mg/dl)	45	97,07±34,69
TG (mg/dl)	47	127,51±82,78
Üre (mg/dl)	48	43,90±16,05
Kreatinin (mg/dl)	48	1,18±0,28
Na (mmol/L)	48	141,50±2,67
K (mmol/L)	47	4,43±0,43
Ürik Asit (mg/dl)	36	6,80±1,57
GFR (ml/dk)	48	56,19±16,90
TSH (mU/L)	48	1,55±1,40
Takip Süresi (YIL)		
>3 Yıl n=16, %38,1	42	2,46±1,26
>5 Yıl n=1, %2,4		

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tabloda verilmiştir. Tablodaki n, hasta sayısını göstermektedir. Kısaltmalar: SS= standart sapma, KB= kan basıncı, SoVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoAÇ= sol atriyum çapı, SPAP= sistolik pulmoner arter basıncı, AKŞ= açlık kan şekeri, HDL= yüksek dansiteli lipoprotein, LDL= düşük dansiteli lipoprotein, TG= trigiserid, Na= sodyum, K= potasyum, GFR= glomerüler filtrasyon oranı, TSH= tiroid stimulan hormon

Tablo 2. Hastaların izleminde böbrek fonksiyonlarındaki değişimler.

	n	ortalama±SS
İlk Kreatinin (mg/dl)	21	1,29±0,62
Aktuel Kreatinin (mg/dl)	48	1,18±0,28
◦ Kreatinin (mg/dl)	21	-0,17±0,64
İlk GFR (ml/dk)	21	60,46±16,83
Aktuel GFR (ml/dk)	47	56,19±16,9
◦ GFR (ml/dk)	21	-4,77±13,8

Çalışmaya alınan hastaların hastane kayıt sistemindeki klinik geçmişlerinde 21 hastada kliniğe ilk kez başvuru yaptıkları döneme ait kreatinin ve GFR değerleri mevcuttu. Hastaların ilk ve son kreatinin ve GFR düzeyleri ile izlemedeki değişiklikler ortaya kondu.

Kısaltmalar: SS= standart sapma, GFR= glomerüler filtrasyon oranı

Tablo 3. Hastaların NT-proBNP düzeyleri ve izlemedeki değişimler.

	n	Median	Minimum	Maksimum
Kompanse NT-proBNP (pg/ml)	48	2039,50	240,00	17000,00
Dekompanse NT-proBNP (pg/ml)	15	3093,00	1489,00	12705,00
◦ NT-proBNP (pg/ml)	15	1571,50	791,00	8935,00
◦ NT-proBNP (%)	15	91,34	40,73	246,52

Çalışmaya alınan hastaların tümünde stabil fazda NT-proBNP düzeyi ve 15 hastada ise hastane kayıt sistemindeki klinik geçmişlerinde dekompanseya ait NT-proBNP düzeyi mevcuttu. Hastaların kompanse ve dekompanse fazlardaki NT-proBNP düzeyleri ve NT-proBNP'deki fazlar arasındaki değişim ve bu değişimin yüzdesi verildi. NT-proBNP, istatistiksel olarak normal dağılmadığından medyan, minimum ve maksimum değerler kullanıldı.

Kısaltma: NT-proBNP= N-terminal pro-B tip natriüretik peptid

için sırasıyla 450, 900 ve 1800 pg/ml olarak tanımlanmıştır. Yaştan bağımsız olarak akut dispneli hastalarda 300pg/ml ve akut olmayan dispneli hastalarda 125 pg/ml düzeylerinin altı KY tanısını dışlamak için önerilmektedir [11]. AF, KY'de SoVEF'den bağımsız olarak en sık görülen ritm bozukluğudur. AF, tromboembolik komplikasyonlarla olduğu kadar, kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve semptomların kötüleşmesi ile de ilişkilidir. KY ile birlikte AF olan hastalar, en 'hasta' gruptur ve en kötü sonuçlanımlara sahiptir [1, 8]. AF ve KY birlikte var olduğu hastalar, klinisyen için karar vermesi oldukça zor bir gruptur çünkü KY'den bağımsız olarak da AF'da NP düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir [11, 15]. Hem AF hem de KY varlığında NP üst sınırın daha yüksek olduğu düşünülse de üst sınırın ne olması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Klinik pratikte çok önem taşıyan diğer bir konuda kalp ve böbrek fonksiyonları arasındaki ilişkidir. Kronik KY olan ayaktan hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek fonksiyon bozukluğu da mevcuttur [16].

Böbrek fonksiyon bozukluğu da NP düzeylerini arttıran bir durumdur. Elimizdeki veriler böbrek fonksiyon bozukluğunda görülen NP artışının sadece azalmış renal klirenle ilişkili olmadığını, kalp ve böbrek arasındaki karmaşık regülatör mekanizmaları içeren multifaktöryel bir etyoloji ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [11, 17, 18]. NP ile KY tanısı koyarken, optimal tanısal etkinliği korumak için GFR<60mL/dk olduğunda KY için üst sınır değerlerinin artırılması gerekebilir [11, 18]. Ancak, yaş ve GFR arasındaki yakın ilişki bilindiğinden, NT-proBNP için yaş bağımlı üst sınır değerleri kullanıldığında ilave bir düzeltme gerekmez. Bununla birlikte kardiyak ve renal hastalıklar arasındaki güçlü ilişki göz önüne alınarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda da yüksek NP düzeylerinin kardiyak hastalığı düşündürmesi ve klinik karar verme sürecinde dikkate alınması önerilir [11].

NT-proBNP düzeylerinin AF'da yüksek olduğu bilinmekle beraber, bu yükselmenin ne kadarından AF'un, ne kadarından KY'nin

sorumlu olduğu son zamanlarda araştırmacıların ilgisini çeken önemli bir konudur. Bununla ilgili olası bazı açıklamalar mevcuttur. Öncelikle NT-proBNP artışı, AF atağı esnasındaki hemodinamik değişiklikler ile ilgili olabilir. Ayrıca, uzun süreli AF'un sebep olduğu kronik yapısal veya işlevsel kardiyak remodelling, artmış NT-proBNP düzeylerine yol açabilir. En son olarak da artmış NT-proBNP düzeyleri, AF olan KY hastalarının daha ileri bir KY'e sahip olduğunu yansıtıyor da olabilir. Santema ve arkadaşlarının yaptığı son çalışmada DEF-KY olan hastalarda NT-proBNP düzeylerinin eşlik eden AF bulunması durumunda anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir [19]. Yazarlar, BIOSTAT-CHF çalışmasının bir post-hoc analizini yapmışlar ve SoVEF \leq 40 olan KY hastalarında dekompanse fazda medyan NT-proBNP düzeyini AF varlığında ve AF yokluğunda sırasıyla 3417 pg/ml ve 1588 pg/ml bulmuşlardır [19, 20].

Günlük pratikte DEF-KY ile AF beraber bulunduğu hasta grubu, bizim çalışma grubumuzun da temsil ettiği, daha yaşlı, ılımlı böbrek yetmezliği olan ve yüksek risk skorlarıyla karakterize oldukça 'hasta' bir gruptur ve bu hastaların yönetimi çok daha zordur. Bu hasta grubu ne yazık ki kılavuzlarda ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır ve özellikle bu gruptaki NP düzeyleri ile ilgili bir konsensus yoktur. Bu hastalarda düşük ejeksiyon fraksiyonu, aritmi ve renal disfonksiyon, multifaktöriyel komplike mekanizmalar ile birbirini etkileyerek beklenenin üzerinde NP düzeylerine sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızdaki DEF-KY ve AF hastaları, ortalama yaşı 71,82 \pm 9,17 yıl, CHA₂DS₂ ve CHA₂DS₂VASc skorları sırasıyla 3,31 \pm 1,34 ve 4,88 \pm 1,41, ortalama GFR değeri 56,19 \pm 16,90 olan ve SoVEF %35,42 \pm 3,75 bulunan, yüksek riskli bir gruptu. Bu grubun kronik stabil fazdaki medyan NT-proBNP düzeyi 2039,50 pg/ml ile NP kılavuzunda KY tanısı için önerilen üst sınırların çok üzerinde idi. Çalışmaya alınan 48 hastanın 15'inde hastaneye yatış gerektiren dekompanseasyon mevcuttu ve dekompanse fazdaki medyan NT-proBNP düzeyi de 3093 pg/ml bulundu. Dekompanse fazdaki bu düzey en son literatür ile uyumlu olmasına rağmen bu değer de son NP kılavuzundaki önerilen üst sınırların çok üzerindedir ve bu hastaların daha farklı olarak ele alınması gerektiğini düşündürmektedir [11, 19]. Bizim çalışmamızın literatüre en önemli katkısı, NP üst sınırı için bir

konsensus olmayan DEF-KY ve AF bulunan hastalarda (eşlik eden ılımlı böbrek yetmezliği ile beraber), stabil kronik fazdaki ortalama NT-proBNP düzeyleri ile ilgili bir fikir vermesi, bu hastalarda dekompanseasyon tanısı için standart üst sınırların yeterli olmadığını düşündürmesidir. Ayrıca, hastanın stabil kronik fazdaki NT-proBNP değerinin bilinmesinin, ilerleyen dönemlerde gelişen dispne dekompanseasyon veya nonkardiyak etyolojinin belirlenmesi adına çok önemli olduğunun da altı çizilmelidir. Bu yüksek riskli hasta grubunda, her hastanın kendi stabil faz ve dekompanseasyon sınırlarının bilinmesi, bireyselleştirilmiş tedavinin temelini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. En önemli sınırlama düşük hasta sayısıdır, ancak DEF-KY ile AF birlikteliği genelde en 'hasta' grubu temsil ettiğinden günlük pratikte de bu hastalar KY hastalarının daha küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Çalışmaya sinüs ritminde olan DEF-KY hastalarının alınmaması diğer önemli bir kısıtlamadır çünkü bu iki grubun karşılaştırılması AF'nin NT-proBNP üzerindeki etkisini belirlemeye daha fazla yardımcı olabilir. Her ne kadar kapalı bir kohortun verisi kullanılsa da retrospektif tasarım diğer bir sınırlamadır, çünkü bazı hastalar dekompanse fazda başka sağlık kurumlarına başvurmuş olabilirler. Bütün bunlara rağmen çalışmamız, günlük pratikte hepimizi zorlayan ve üzerinde fikir birliği olmayan bir hasta grubuna farklı bir bakış açısı getirmektedir.

Sonuç olarak, günlük klinik pratikte karşılaştığımız tipik yüksek riskli grup olan daha yaşlı, ılımlı böbrek yetersizliği bulunan, skoru yüksek ve AF'un eşlik ettiği DEF-KY hastalarının takibi oldukça zordur ve bu hastalardaki NP düzeyleri izole DEF-KY hastalarının çok üzerindedir. Bireyselleştirilmiş tedavi, kılavuzlarda geniş bir şekilde ele alınmayan bu grupta gereklidir ve bunun bir parçası olarak bu hastaların stabil fazdaki NP düzeylerinin bilinmesi klinisyene karar verme sürecinde yardımcı olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Tüm yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
2. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228-238. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0909392>
3. Chen J, Normand SLT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306:1669-1678. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1474>
4. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1695-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.019>
5. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
6. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256>
7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808-817. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
9. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005;26:1303-1308. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi166>
10. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006;114:18-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560>
11. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
12. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the Emergency Department: the ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1191-1200. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.021>
13. Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. *Eur J Heart Fail* 2017;19:209-217. <https://doi.org/10.1002/ejhf.612>
14. Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP investigation of dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007;153:90-97. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.005>
15. Richards M, Di Somma S, Mueller C, et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2013;1:192-199. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.02.004>
16. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00608-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00608-7)
17. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:787-794. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.04.001>
18. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:571-579. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50118>
19. Santema BT, Chan MM, Tromp J, et al. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure. *Clin Res Cardiol* Published online 01 July 2019. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01513-y>
20. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. BIOlogy Study to tailored treatment in chronic heart failure: rationale, design and baseline characteristics of BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016;18:716-726. <https://doi.org/10.1002/ejhf.531>

Etik uyum: Bu çalışma, retrospektif bir arşiv tarama çalışması olarak planlandı ve hiçbir maddi destek almadı. Çalışmanın etik onamı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 14.11.2018 tarih ve 2018/13-13 karar numarası ile alındı.

Teşekkür: Çalışmanın istatistikleri konusunda yardımları için İstatistik Danışmanı sayın Ömer Kaplan'a teşekkür ederiz.

Anal fissür: kabızlığın bir komplikasyonu mu?

Anal fissure: is it a complication of constipation?

Mehmet Ali Özen, Egemen Eroğlu

Gönderilme tarihi: 20.11.2019

Kabul tarihi: 25.12.2019

Özet

Amaç: Anal fissürün etiyolojisi hakkında çeşitli teoriler olmasına rağmen genel bir fikir birliği bulunmamaktadır. En popüler teorilerden bir tanesi kabızlık ve sert gaytaya sekonder anal kanal travması ve buna bağlı mukozal yırtılma ile anal fissürün geliştiğidir. Bu çalışmada anal fissür tanısı konulan hastalarda başlangıçta eşlik eden kabızlığı araştırmayı ve anal fissür ile kabızlık arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Akut anal fissür tanısı konulan hastalar başvuru yaşları, yakınmaları, anorektal muayene özellikleri, fissür veya fissürlerin anatomik lokalizasyonları bakımlarından değerlendirildi. Anal fissüre eşlik eden fonksiyonel kabızlık Roma IV kriterleri uygulanarak değerlendirildi ve tanı bu şekilde konuldu.

Bulgular: En sık başvuru yakınması rektal kanamayıdı. Popo temizliği yapılan mendil veya peçetede kan görülmesi olguların %69,6'sında mevcut iken gayta üzerinde kan görülmesi olguların %20,6'sında bulunmaktaydı. Roma IV kriterlerine göre hastaların %8,8'inde kabızlık saptandı. Yapılan fizik muayenede anal fissür, hastaların %10,7'sinde anterior duvarda, %8,8'inde lateral duvarda, %72,5'inde ise posterior duvarda tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada tespit edilen anal fissüre eşlik eden kabızlık oranı mevcut literatürde sağlıklı çocuklarda tespit edilen kabızlık oranlarından daha yüksek değildi. Bu sonuçlar çocuklarda anal fissür etiyolojisini açıklamada kabızlık ve sert gayta teorisinin yetersiz kalabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle anal fissür etiyolojisinde yüksek bazal internal sfinkter basıncı ve buna bağlı iskemi gibi diğer teorileri akılda tutmak gerekir.

Anahtar kelimeler: Anal fissür, kabızlık, Roma IV, çocuk.

Özen MA, Eroğlu E. Anal fissür: kabızlığın bir komplikasyonu mu?. Pam Tıp Derg 2020;13:163-167

Abstract

Purpose: Although there are various theories about the etiology of anal fissure, there is no general consensus. One of the most popular theories is the development of anal fissure after anal canal trauma secondary to constipation. In this study, we aimed to investigate the initial concomitant constipation in patients diagnosed with anal fissure.

Materials and methods: Patients diagnosed with acute anal fissure were evaluated according to age, presenting symptoms, anorectal examination findings and anatomic localizations of the fissures. Functional constipation accompanying anal fissure was evaluated by applying the Roma IV criteria and the diagnosis was made in this way.

Results: The most common presenting symptom was rectal bleeding. While the presence of blood in the butt-cleaned napkins was found in 69.6% of the cases, the presence of blood on the stool was found in 20.6% of the cases. Constipation was found in 8.8% of the patients according to Roma IV criteria. In the physical examination, anal fissure was detected in the anterior wall in 10.7%, lateral wall in 8.8%, and in the posterior wall in 72.5% of the patients.

Conclusion: In this study, constipation rate in children with anal fissure was not higher than the rate of constipation in healthy children in the current literature. These results suggest that constipation and hard stool theory may be insufficient in explaining the etiology of anal fissure in children. Therefore, other theories such as high basal internal sphincter pressure and related ischemia should be kept in mind.

Key words: Anal fissure, constipation, Roma IV, child.

Özen MA, Eroğlu E. Anal fissure: is it a complication of constipation? Pam Med J 2020;13:163-167.

Giriş

Anal fissür, genellikle anal kenardan dentat hatta kadar uzanan doğrusal veya gözyaşı damlası şeklinde olan mukozal yırtıklar şeklinde gözlenmektedir. Çocukluk çağında özellikle de 6-36 aylar arasında daha sık rastlanmaktadır [1-3]. Anal fissürün patofizyolojisi hakkında çeşitli teoriler olmasına rağmen kesin neden halen belirsizliğini korumaktadır [3, 4]. En popüler teorilerden bir tanesi kabızlık ve sert gaytaya sekonder anal kanal travması sonrası mukozal yırtılma ve anal fissürün geliştiğidir [5-7]. Başka bir hipotezde ise bazal internal sfinkter tonusu yüksek olan hastalarda, inferior rektal arterin dallarının sfinkterin intermusküler septalarından geçtiği ve buradaki spazm nedeniyle özellikle rektum arka duvarında iskemik bölgenin oluştuğu ve bunun da anal fissürün esas nedeni olduğu ileri sürülmektedir [8, 9]. Hipotezlerde hangisinin neden hangisinin sonuç olduğu ise belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda anal fissür tanısı konulan hastalarda başlangıçta eşlik eden kabızlığı araştırmayı ve anal fissür ile kabızlık arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışma için Koç Üniversitesi Sosyal Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan lokal etik onay alındıktan sonra Kliniğimiz'de 2017 ile 2019 yılları arasında akut anal fissür tanısı ile tedavi uygulanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Kabızlığa neden olabilecek nörolojik, anatomik ve metabolik bozukluğu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar başvuru yaşları, cinsiyetleri, yakınmaları, anorektal muayene özellikleri, fissür veya fissürlerin anatomik lokalizasyonları bakımlarından değerlendirildi. Akut anal fissür literatürde genel olarak tanımlandığı şekilde; yakınmaları başladıktan itibaren 4-6 haftayı geçmeyen, geçmişlerinde benzer atakları olmayan ve fizik muayenede fissür gözlenen hastalar olarak kabul edildi [10-12]. Anal fissüre eşlik eden fonksiyonel kabızlık Roma IV kriterleri uygulanarak değerlendirildi ve tanı bu şekilde konuldu (Tablo 1) [13].

Başvuru öncesinde anal fissür tanısı ile daha önce herhangi bir tedavi uygulanan hastalar, nüks veya kronik anal fissürü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

Kliniğimizde 2017-2019 yılları arasında 128 hastaya anal fissür tanısı konuldu. Kriterleri karşılayan 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı kalan 26 hastadan 11'i daha önce anal fissür tanısı ile tedavi görmüştü. Sekiz hastada intestinal sistemi de etkileyen nörolojik hastalık saptanırken, 6 hastada anorektal anomali veya bu bölgeyi etkileyen cerrahi girişim mevcuttu. Bir hastada ise hipotiroidi ve kabızlık birlikteliği mevcuttu. Hastaların yaş aralığı en küçüğü 6,5 ay, en büyüğü 48 ay, ortanca yaş 26 ay olacak şekildeydi. Erkek çocuklarda anal fissür daha sık saptandı (%53).

Başvuru yakınmalarında popo temizliği yapılan mendil veya peçetede kan görülmesi olguların %69,6'sında (71 hasta) mevcut iken gayta üzerinde kan görülmesi olguların %20,6'sında (21 hasta) mevcuttu. Popo temizliği sırasında huzursuzluk, ağlama veya ağrı yakınması hastaların %60,7'sinde (62 hasta) bulunmaktaydı. Sert veya büyük hacimli gayta yapma öyküsü hastaların %6,8'inde mevcuttu (7 hasta). Gayta yaparken huzursuzluk, ağrı veya terleme ise %15,6 (16 hasta) hastada bulunmaktaydı (Tablo 2).

Yapılan fizik muayenede hastaların %10,7'sinde (11 hasta) anterior duvarda, %8,8'inde (9 hasta) lateral duvarda, %72,5'inde (74 hasta) posterior duvarda anal fissür saptanırken, %7,8 (8 hasta) hastada ise multiple fissür mevcuttu. Rektal muayenede hastaların %7,8'inde sert kitle şeklinde gayta parçası tespit edildi. Hastaların öykü, başvuru yakınmaları ve fizik muayene bulguları Roma IV kriterlerine göre değerlendirildiğinde hastaların %8,8'inde (9 hasta) kabızlık mevcuttu.

Tablo 1. Fonksiyonel kabızlık tanı ölçütleri (Roma IV).

< 4 yaş, en az bir ay süresince aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması:

- Haftada iki ya da daha az dışkılama
- Aşırı dışkı birikme öyküsü
- Ağrılı ve sert dışkılama
- Büyük çaplı dışkılama
- Rektumda büyük bir dışkı kütesinin bulunması

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasındaki yakınmalarının dağılımı.

Yakınma	n (%)
Mendil veya peçetede kan	71 (%69,6)
Gayta üzerinde kan	21 (%20,6)
Popo temizlenirken huzursuzluk,ağlama, ağrı	62 (%60,7)
Sert veya büyük hacimli gayta	7 (%6,8)
Gayta yaparken terleme, huzursuzluk, ağrı	16 (%15,6)

Tartışma

Anal fissüre bağlı yakınmalar özellikle de bunlardan rektal kanama, çocukluk çağında çocukların çocuk cerrahisi bölümüne getirilmesindeki en önemli sebeplerden biridir [1, 2, 14, 15]. Literatürde anal fissürün kız ve erkek çocuklar arasında görülme sıklığı bakımından belirgin bir fark bildirilmemiştir [2, 7, 16]. Mevcut çalışmada erkek çocuklarda (%53) anal fissür daha sık tespit edilmekle beraber oranlar birbirine oldukça yakın çıkmıştır.

Anal fissürün etiyolojisi ve yönetimi halen tartışmalı olup belirsizliğini korumaktadır. Hastalığın etiyolojisinde en çok suçlanan ve en popüler teorilerden bir tanesi kabızlık ve sert gaytaya bağlı olarak travma sonrası mukozal yırtılmaların oluştuğu ve anal fissürün geliştiğidir [5-7]. Kabızlığın gerçek prevelansını söylemek zordur. Yapılan çalışmalarda çocuklarda fonksiyonel kabızlığın insidansı %29'a kadar yüksek oranda rapor edilmekle beraber, çoğunlukla %8-14 oranlarında bildirilmiştir [14, 17, 18]. Tanımlama da ise aile öyküsü ön planda olduğu için subjektif veriler ile sonuçlar elde edilebilmektedir. Mevcut çalışmamızda objektif tanımlama yapabilmek ve hasta yakınlarının daha kolay ve doğru ifade edebilmelerini sağlamak için Roma IV kriterleri kullanılmıştır. Dışkılama sıklığı, rektumda

kitlesel dışkı varlığı ve dışkının şekli gibi verilere dayanan Roma IV kriterleri ile hastaların sadece %8,8'inde anal fissüre eşlik eden kabızlık saptanmıştır. Çalışmada tespit edilen bu oran mevcut literatürde sağlıklı çocuklarda tespit edilen kabızlık oranlarından daha yüksek değildir. Diğer bir deyişle anal fissürü olan çocuklarda daha yüksek oranda kabızlık tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar çalışmadaki yaş aralığındaki çocuklarda anal fissür etiyolojisini açıklamada kabızlık ve sert gayta teorisinin yetersiz kalabileceğini düşündürmüştür. Kabızlık ile ilgili teoriye göre kabızlığa sekonder anal fissürün geliştiği ileri sürülmüştür. Ancak mevcut çalışmada anal fissüre yol açtığı ifade edilen sert ve büyük gayta hastaların sadece %6,8'inde bulunmaktaydı. Mevcut sonuçlar düşünüldüğünde anal fissürün kabızlığın bir komplikasyonu olmadığını, kendi başına ayrı bir patoloji olduğunu, belki de komplikasyondan ziyade birlikte görülme gibi bir durumun söz konusu olabileceğini düşünmekteyiz.

Anal fissür etiyolojisini açıklamak için ileri sürülen bir diğer teori ise zaten bu çocuklarda internal anal sfinkter bazal basıncının yüksek olduğudur [6, 8]. Burada anorektal bölgeyi, özellikle de arka duvarı besleyen vasküler yapıların (inferior rektal arterin dalları) internal sfinkter içerisine dallar verdiği belirtilmektedir [6,

8, 19]. İnternal sfinkterin kas yapıları arasında yüksek basınç nedeniyle vasküler dolaşımın bozulduğu ve anorektal bölgenin arka duvarında iskemik bir alanın oluştuğu belirtilmektedir [6, 8, 19]. Mevcut çalışmadaki anal fissürlerin büyük çoğunluğunun arka duvarda (tek başına olguların %72,5'inde, multipl fissür olanların içindekiler ile beraber olguların %79,4'ünde) olduğu düşünüldüğünde bu teorinin anal fissür etiyojisini açıklamada daha ön planda olabileceğini düşünmekteyiz.

Mevcut çalışmanın primer amacı olmamakla beraber hastalara uygulanan tedavi ve sonuçlarına bakıldığında; kabızlığın eşlik ettiği hasta grubuna diyet değişikliği, oturma banyosu, gliserin fitil veya gliserin + sorbitol lavman, lokal anestezi, oral laktüloz veya oral makrogol 4000 tedavileri uygulandı. Kabızlığın eşlik etmediği anal fissür hastalarına ise oturma banyosu ile birlikte endoanal %0,2 nitrogliserin merhem tedavisi uygulandı. Kabızlık ile birlikte anal fissür olan grupta hastaların %77,7'sinde yakınmalarda düzelme saptanırken, anal fissür hastaların %55,5'i iyileşti. Kabızlık olmayan grupta ise hastaların %89,2'sinde başvurma yakınmalarında düzelme gözlemlendi. Anal fissür ise hastaların %78,4'ünde iyileşti.

Çalışmamızın başlıca sınırlayıcı faktörleri; retrospektif tasarımı, ileri yaş grubu çocukların bulunmaması ve sağlıklı çocukları içeren kontrol grubunun olmamasıdır. Bununla birlikte, mevcut İngilizce literatürde çocuklarda anal fissür ve kabızlık birlikteliğini güncel Roma IV kriterlerini uygulayarak irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın çocuklarda anal fissürün altında yatan patogenezi netleştirmeye yardımcı olabileceğine ve daha fazla çalışma tasarımına rehberlik edebileceğine inanıyoruz. Mevcut sonuçlardan sonra özellikle anal manometri ile kanal basıncını içerecek çalışmalar konunun tamamıyla aydınlığa kavuşturulmasında yardımcı olabilir.

Sonuç olarak anal fissüre yol açan altta yatan gerçek nedenler ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Kabızlığın mı anal fissüre yol açtığı yoksa tam tersi internal sfinkter hipertansiyonu ile anal fissüre sekonder kabızlığın mı geliştiği konusunda belirsizlik mevcuttur. Mevcut çalışmada anal fissürü olan çocuklardaki kabızlık bulunma oranı toplumdaki benzer yaş aralığındaki çocukların kabızlık oranından daha yüksek değildir.

Daha ileri yaş gruplarında ve erişkinde geçerli olabilecek anal fissür için kabızlık hipotezinin mevcut çalışma yaş aralığında geçerli olamayabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle anal fissür etiyojisinde yüksek bazal internal sfinkter basıncı ve buna bağlı iskemiye akıld tutmak gerekir. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda anal fissürün kabızlığın bir komplikasyonu gibi gözükmediğini, bu iki patolojinin birlikte görülebilen iki ayrı durum olabileceğini veya anal fissüre sekonder kabızlığın gelişebileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Çetinkuşun S, Kürekçi E, Demirbağ E, Atay AA. İnfant ve çocukluk döneminde gastrointestinal sistem kanamaları. Ayın kitabı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2005;47-49.
2. Narcı A, Çetinkuşun S. Çocuklarda anal fissürler. Kocatepe Tıp Dergisi 2007;8:19-21.
3. Cevik M, Boleken ME, Koruk I, et al. A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, and lidocaine for the treatment of anal fissure in children. *Pediatr Surg Int* 2012;28:411-416. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-3048-4>
4. Joda AE, Al-Mayoof AF. Efficacy of nitroglycerine ointment in the treatment of pediatric anal fissure. *J Pediatr Surg* 2017;52:1782-1786. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.04.003>
5. Schlichtemeier S, Engel A. Anal fissure. *Austr Prescriber* 2016;39:14-17. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.007>
6. Poh A, Tan KY, Seow Choen F. Innovations in chronic anal fissure treatment: a systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2010;27:231-241. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v2.i7.231>
7. Kenny SE, Irvine T, Driver CP, et al. Double blind randomised controlled trial of topical glyceryl trinitrate in anal fissure. *Arch Dis Child* 2001;85:404-407. <https://doi.org/10.1136/adc.85.5.404>
8. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: A possible cause of chronic primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989;32:43-52. <https://doi.org/10.1007/bf02554725>
9. Schouten WR, Briel JW, Aurwerda JJA, et al. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:78-81. <https://doi.org/10.3109/00365529609094734>
10. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2004;47:422-431. <https://doi.org/10.1007/s10350-003-0079-5>

11. Steele SR, Madoff RD. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15;24:247-257. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02990.x>
12. Jahnn B, Ashurst JV. Anal Fissures. *SourceStatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Aug 22.
13. Sindirim rehberi, Roma IV ölçütlerinin temel alındığı fonksiyonel sindirim sistemi hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Pediatri Kurumu Derneği ve Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği.
14. Walter AW, Hovenkamp A, Devanarayana NM, Solanga R, Rajindrajith S, Benninga MA. Functional constipation in infancy and early childhood: epidemiology, risk factors and healthcare consultation. *BMC Pediatr* 2019;15:285. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1652-y>
15. Rintala Risto J, Mikko P. Other disorders of the anus and rectum, anorectal function. In: Coran Arnold G, editor. *Pediatric surgery 7th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012.p.1311-1320.
16. Tander B, Güven A, Demirbağ S, Ozkan Y, Oztürk H, Cetinkurşun S. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl-trinitrate ointment in the treatment of children with anal fissure. *J Pediatr Surg* 1999;34:1810-1812. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90318-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90318-4)
17. Turco R, Miele E, Russo M, et al. Early-life factors associated with pediatric functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:307-312. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000209>
18. Walter AW, Hovenkamp A, Devanarayana NM, Solanga R, Rajindrajith S, Benninga MA. Functional constipation in infancy and early childhood: epidemiology, risk factors and healthcare consultation. *BMC Pediatr* 2019;15;19:285. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1652-y>
19. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-669. <https://doi.org/10.1007/bf02054409>

Etik onayı: Koç Üniversitesi Sosyal Bilimler Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 10.12.2019 tarih ve 2019.387.IRB2.120 karar numarası ile lokal etik onayı alınmıştır.

Kadınların kişisel bakımlarının değerlendirilmesi

Evaluation of women's personal care

Melis Gönülal, Aylin Öztürk Meral, Meltem Türkmen

Gönderilme tarihi: 08.08.2019

Kabul tarihi: 27.12.2019

Özet

Amaç: İnsanların kendilerini iyi hissetmelerini sağlayan başlıca faktörlerden biri cilt sağlığını korumak ve geliştirmektir. İnsanlara, sağlıklı cildin devamını sağlayabilmek için çeşitli ürün gamına sahip bu sektörde kendileri için en uygun ürünleri kullanmak cazip gelmektedir. Çalışmamızda toplumumuzun deri bakım ürünü kullanma alışkanlıklarını ve yaşlanma karşıtı amacıyla uyguladıkları yöntemleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Mayıs-Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniklerine başvuran kadın hastalar çalışma grubumuza dâhil edildi. Katılımcılara kendilerine ait demografik özellikler, deri bakımı ve yaşlanma karşıtı önlemlere dair sorular içeren bir anket formu dolduruldu.

Bulgular: Çalışmamıza 200 kadın katılımcı alındı. Yaşın ilerlemesi ile gözeneklerin ve telenjektazilerin belirginliğinin artması, omuzlarda leke oluşumu ve gıda takviyesi kullanma miktarları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi (sırayla $p \leq 0,0001$, $p=0,002$, $p=0,018$, $p=0,001$). Sigara içimiyle omuzlarda leke oluşumu arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttu ($p=0,005$). Güneş koruyucu krem kullanımı ile telenjektazi varlığı ve gözenek belirginliği arasında pozitif yönlü ilişki (sırayla $p=0,008$, $p \leq 0,0001$) bulundu; ama güneş koruyucu kullanımı ile yüzde, el-kol bölgesinde ve omuzlarda leke oluşumu arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi (sırayla $p=0,2$, $p=0,69$, $p=0,11$).

Sonuç: Çalışmamız kadınların cilt bakımları hakkındaki yönelimlerini tespit etmesi ve değişkenler arasındaki ilişkileri de incelemesi bakımından bu alanda literatüre değer katmaktadır, çünkü bu alanda yapılan çalışmaların çoğunluğu tanımlayıcı niteliktedir. İlerde daha büyük gruplarda yapılabilecek çalışmalar ve toplum yaşam standartlarındaki değişimler daha farklı sonuçlar çıkmasını sağlayabilir ama bu şekliyle çalışmamızın günümüz koşullarını yansıtmaması ve bu alanda yetersiz sayıda çalışma olmasından dolayı literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Cilt, gözenek, telenjektazi, güneş koruyucu, nemlendirici.

Gönülal M, Öztürk Meral A, Türkmen M. Kadınların kişisel bakımlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:169-175.

Abstract

Purpose: One of the most important factors that feel people themselves good is to protect skin health and make it better. People like to use the most appropriate products that can protect and develop their skins' qualities. In our study we aimed to evaluate women how to use products for dermocosmetics and modalities for antiaging.

Materials and methods: Women who applied to the out-patient dermatology clinic of University of Health Sciences, İzmir Tepecik Training and Research Hospital and İzmir Bozyaka Training and Research Hospital between May-July 2019, were included. A survey form that contained questions about demographic features, skin care and anti-aging methods was filled by the participants.

Results: There were 200 women as participants in our study. There was a positive significant correlation between age and pore specificity, telangiectasia, spots on shoulders, food supplement (in order $p \leq 0,0001$ $p=0,002$ $p=0,018$ $p=0,001$). We detected a positive significant correlation between smoking and spots on shoulders ($p=0,005$). We found a positive significant correlation between creaming sunscreen and telangiectasia, pore specificity (in order $p=0,008$ $p \leq 0,0001$) but there was no significant correlation between creaming sunscreen and spots on face, hand-arm, shoulders (in order $p=0,2$ $p=0,69$ $p=0,11$).

Conclusion: Our study that determines tendencies about skin care of women and relationships between variables, may add value to literature. Further, studies in larger groups and changes in community life standards may set for the more different results but we believe that because our study can reflect current conditions and there are few studies about this topic, our study can contribute to literature.

Key words: Skin, pore, telangiectasia, sunscreen, moisturizer.

Melis Gönülal, Uzm. Dr. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Onkoloji Binası, Bornova/İZMİR, e-posta: drmelis@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6042-656X) (Sorumlu Yazar)

Aylin Öztürk Meral, Uzm. Dr. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Onkoloji Binası, Bornova/İZMİR, e-posta: draylinnew@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-9224-0252)

Meltem Türkmen, Uzm. Dr. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Karabağlar/İZMİR, e-posta: meltemturkmen@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1216-2253)

Gönülal M, Öztürk Meral A, Türkmen M. Evaluation of women's personal care. Pam Med J 2020;13:169-175.

Giriş

Dermatoloji sadece hastalıklı deriyle ve deri ekleriyle değil, sağlıklı deri ve ekleriyle de ilgilenen ve tedaviler sunan bir bilim dalıdır [1]. Kozmetik sektöründeki seçeneklerin artması, tedavi şekillerinin çeşitlenmesi, sosyal medya ile diğer görsel ve yazılı basının etkisiyle kadınların kozmetik ürünlerinin kullanmadaki alışkanlıkları da zamanla değişime uğramıştır. İlginç olanı geçmişe bakacak olursak kozmetik ürünlerin kullanımı savaşlardan ve ekonomik koşullardan pek etkilenmemiştir, insanlar kişisel bakımlarının her daim olabildiğince en iyi şekilde devam etmesine özen göstermişlerdir [2].

Kozmetik ürünler, deriye, saçlara, kıllara, müköz membranlara, dişlere uygulanabilen, tedavi amacı olmayan maddelerdir. Günümüzde kozmetik sektörü oldukça gelişmiş ve her sosyoekonomik kesime hitap edebiliyor olması nedeniyle her evde en az bir adet kozmetik ürüne rastlanabilmektedir [3]. İnsanlara, sağlıklı cildin devamını sağlayabilmek için çeşitli ürün gamına sahip bu sektörde kendileri için en uygun ürünleri kullanmak cazip gelmektedir [2].

Cildin sağlığını korumak ve geliştirmek amacıyla çeşitli kozmetik ürünlerin kullanımının yanı sıra bazı ekstrensek faktörlere de kadınlar arasında dikkat edilmektedir, çünkü deri sağlığı ve güzelliği, insanların kendilerini iyi hissetmelerini sağlayan başlıca faktörlerden biridir [4].

Ülkemizde kadınlar arasında kişisel bakım rutinlerini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda toplumumuzun deri bakım ürünü kullanma alışkanlıklarını ve yaşlanma karşıtı amacıyla uyguladıkları yöntemleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Mayıs 2019- Temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniklerine başvuran kadın hastalar çalışma grubumuza dâhil edildi. Çalışmamıza yaygın deri hastalığı olanlar, ağır sistemik hastalığı olanlar, 18 yaş altı ve 70 yaş üzeri kişiler dâhil edilmedi. Tüm katılımcıların onamları alındıktan sonra

kendilerine ait demografik özellikler, deri bakımı ve yaşlanma karşıtı önlemlere dair sorular içeren bir anket formu dolduruldu. Katılımcıların yaş, boy, kilo, sigara-alkol kullanma durumu, Fitzpatrick deri tipleri, lekelenme (yüz, el-kol, omuz), yüzde telenjektazi ve gözenek varlığı (hastaların her iki yanak bölgesi incelenerek), yüz bakım kremi, göz bakım kremi, vücut bakım kremi, güneş koruyucu krem kullanım alışkanlıkları, güneş koruyucuları kaç saatte bir sürdükleri, güneşlenme alışkanlıkları, kaç saat süreyle güneşlendikleri, makyaj yapma, gıda takviyesi kullanma, kullanıyorsa ne içerikte olduğu, daha önceden izotretinoin tedavisi alma durumları not edildi. Gözenek ve telenjektazi belirginliğini gözlemleyebilmek amacıyla DermLite marka DL200HR model dermatoskop kullanıldı. Çalışmamız için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından alınmıştır.

Tüm istatistiksel yöntemler SPSS 17 kullanılarak yapıldı. Çeşitli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı saptandı (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri). İstatistiksel analizlerde Spearman ve Ki-kare korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0,05$ altı sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 200 kadın katılımcı alındı. Yaş ortalaması $38,15 \pm 10,11$ olarak tespit edildi. Boy ortalaması $163,75 \pm 5,29$ ve kilo ortalaması $62,64 \pm 10,93$ olarak bulundu. Sigara içen kişi sayısı 46 (%23), alkol içen kişi sayısı 5 (%2,5)'ti. Fitzpatrick deri tipi 1 olan 33 (%16,5), deri tipi 2 olan 95 (%47,5), deri tipi 3 olan 68 (%34) ve 4 olan 4 kişi (%2) vardı. Yüzünde lekeler olan 50 kişi (%25), el-kol bölgesinde lekelenme olan 16 kişi (%8), omuzlarda lekeleri olan 30 kişi (%15) mevcuttu. Yüz dört kişinin yanaklarında gözenekler belirgin (%52) ve 93 kişinin yanaklarında telenjektazi (%46,5) vardı. 65 kişinin (%32,5) yanaklarında hem gözenekler belirgin hem de telenjektazi tespit edildi (Tablo 1). Herhangi bir yüz bakım kremi her gün süren 93 kişi (%46,5), haftada 2 ila 6 gün arası kullanan 34 kişi (%17), haftada bir kez süren 3 kişi (%1,5), hiç kullanmayan 70 kişi (%35), herhangi bir göz çevresi bakım kremi kremi

her gün kullanan 67 kişi (%33,5), haftada 2 ila 6 gün arası kullanan 28 kişi (%14), haftada bir kez süren 3 (%1,5) ve hiç kullanmayan 102 kişi (%51), herhangi bir vücut bakım kremi her gün süren 13 kişi (%6,5), sadece banyo sonrası kullanan 66 kişi (%33), sadece kuruluk olunca kullanan 53 kişi (%26,5) ve hiç kullanmayan 68 kişi (%34), güneş koruyucu kremi sadece yazın kullanan 62 kişi (%31), tüm mevsimler kullanan 69 kişi (%34,5) ve hiç kullanmayan 69 kişi (%34,5) mevcuttu. Güneş koruyucu kremi 5 saatten az süren 38 kişi (%19), 5 saatten fazla süre geçince tekrar kullanan 93 (%46,5) kişi bulundu (Tablo 2). Güneş koruyucu kremi yüze süren 130 kişi (%65), boyuna süren 52 kişi (%26), el-kol için kullanan 21 kişi (%10,5),

bacaklara süren 4 kişi (%2) mevcuttu (Tablo 3). Güneşlenme alışkanlığı olan 60 katılımcı (%30) olduğu saptandı, bu kişilerin 47 tanesinin 2 saatten az (%23,5), 13 tanesinin (%6,5) 2 saatten fazla süreyle güneşlendiği bulundu. Gıda takviyesi kullanan 25 kişi (%12,5) vardı, 9 tanesi omega3, 5 tanesi Q10, 1 tanesi antioksidan içerikli ismini hatırlamadığı bir ürün, 7 tanesi vitamin, 1 tanesi soya lesitini, 2 tanesi beta glukan ile c vitamini kullanıyordu. Makyaj yapan katılımcılardan (148 kişi) 4 tanesi sadece işyerinde (%2), 32 tanesi sosyal yaşamda (%16) ve 112 tanesi (%56) hem iş yerinde hem de sosyal yaşamda makyajlarını yapıyorlardı. Daha önceden izotretinoin tedavisi almış kişi sayısı 9 (%4,5) olarak bulundu.

Tablo 1. Lekelenme, gözenek, telenjektazi üzerine veriler.

	Var (n)	%	Yok (n)	%
Yüz lekelenme	50	25	150	75
El-kol lekelenme	16	8	184	92
Omuz lekelenme	30	15	170	85
Gözenek	104	52	96	48
Telenjektazi	93	46,5	107	53,5

Tablo 2. Kişisel bakım kremlerinin kullanım şekilleri.

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yüz kremi		
Her gün	93	46,5
Haftada 2-6	34	17
Haftada bir	3	1,5
Hiç	70	35
Göz çevresi kremi		
Her gün	67	33,5
Haftada 2-6	28	14
Haftada bir	3	1,5
Hiç	102	51
Vücut kremi		
Her gün	13	6,5
Banyo sonrası	66	33
Kuruluk olunca	53	26,5
Hiç	68	34
Güneş koruyucu krem		
Her mevsim	62	31
Sadece yaz	69	34,5
Hiç	69	34,5

Tablo 3. Güneş koruyucu krem kullanım alışkanlığı.

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Yüz	130	65
Boyun	52	26
El-kol	21	0,5
Bacak	4	2
Yüz ve boyun	18	9
Yüz ve el-kol	1	0,5
Yüz, boyun, el-kol	9	4,5
Yüz, boyun, el-kol, bacak	2	1
Hiç	69	34,5

Tablo 4. Fitzpatrick deri tipi, yüz kremi, güneş koruyucu, sigara ve alkol kullanımının çeşitli değişkenler üzerine etkileri.

p	Gözenek	Telenjektazi	Yüz leke	El-kol leke	Omuz leke	Gıda takviyesi
Fitzpatrick	0,17	0,096	0,002	0,18	0,39	0,7
Yüz kremi	≤0,0001	0,11	0,33	-	-	0,13
Güneş koruyucu	≤0,0001	0,008	0,2	0,69	0,11	0,018
Sigara	0,3	0,12	0,088	0,41	0,016	0,71
Alkol	0,2	0,54	0,43	0,31	0,11	0,86
Yaş	≤0,0001	0,002	0,085	0,75	0,018	0,001

Fitzpatrick deri tipi ile gözeneklerin belirginliği ve telenjektazi varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırayla $p=0,17$, $p=0,96$). Sigara kullanımı ile omuzlarda leke oluşumu arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,016$). Yüz kremi kullanım alışkanlığı ile telenjektazi varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,116$) ama gözenek belirginliği ile arasında anlamlı bir ilişki görüldü ($p\leq0,0001$). Yüz kremi kullanım alışkanlığı ile makyaj yapımı, daha önceden izotretinoin kullanımı ve güneş koruyucu krem sürme alışkanlığı arasında pozitif yönde ilişki mevcuttu (sırayla $p\leq0,0001$, $p=0,016$, $p\leq0,0001$). Yüz ve boyuna güneş koruyucu krem sürümü ile yüz kremi, göz çevresi kremi ve vücut kremi kullanımı arasında pozitif yönde ilişki bulundu (her üçü için de $p\leq0,0001$). Göz çevresi kremi kullanım alışkanlığı ile izotretinoin kullanım geçmişinin olması arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki vardı ($p=0,048$) ama gıda takviyesi kullanımı ile anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p=0,53$). Vücut kremi kullanım alışkanlığı ile sigara kullanımı ve gıda takviyesi alımı arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttu (sırayla $p=0,018$, $p=0,001$). Güneş koruyucu krem kullanımı ile telenjektazi varlığı,

gözenek belirginliği, gıda takviyesi kullanımı ve güneşlenme süresi arasında pozitif yönlü ilişki (sırayla $p=0,008$, $p\leq0,0001$, $p=0,045$, $p=0,024$) bulundu ama güneş koruyucu kullanımı ile yüzde, el-kol bölgesinde ve omuzlarda leke oluşumu arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi (sırayla $p=0,2$, $p=0,69$, $p=0,11$). Güneş koruyucu kullanımı ile sigara tüketimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ama alkol kullanımı ile arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi (sırayla $p=0,98$, $p=0,05$). Sigara içimi ile omuzlarda leke oluşumu ve güneşlenme süresi arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttu (sırayla $p=0,16$, $p=0,005$) ama sigara içimi ile gözenek belirginliği ve telenjektazi varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,3$, $p=0,12$). Alkol kullanımı ile gözenek belirginliği ve telenjektazi varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırayla $p=0,2$, $p=0,54$). Güneşlenme süresi ile gıda takviyesi alımı arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu ($p=0,045$). Yaşın ilerlemesi ile gözeneklerin ve telenjektazilerin belirginliğinin artması, omuzlarda leke oluşumu ve gıda takviyesi kullanma miktarları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi (sırayla $p\leq0,0001$, $p=0,002$, $p=0,018$, $p=0,001$), yaşın

ilerlemesi ile yüzde ve el-kol bölgesinde leke oluşumu arasında anlamlılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,085$, $p=0,75$).

Tartışma

Ülkemizde kadınların deri bakımı ve yaşlanma karşıtı önlemler üzerine bilgilerini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Deri bakımı, kozmetik ürünler ve yaşlanma karşıtı ürünler insanın moral motivasyonunu arttıran faktörlerdir [5]. Sigara içme oranı çalışmamızda katılımcıların beşte birine yakındı, beşte dört kadın katılımcı sigara kullanmıyordu. Sigara inflamatuvar yanıtları direk uyarabilen bir maddedir, yaşlanma sürecini hızlandırır dolayısıyla sigara kullanmamak yaşlanma karşıtı alınabilecek en basit tedbirlerden biridir [6].

Çalışmamızda yaş ortalaması $38,15 \pm 10,11$ olmasına rağmen yeni genç bir popülasyon olmasına rağmen yanaklarda gözenek belirginliğinin %52 ve telenjektazi varlığının %32,5 olması çalışma grubuna katılanların deri bakımlarını istenildiği düzeyde yapmadıklarını, yaşlanma karşıtı önlemleri alamadıklarını ortaya koyuyordu. Yüz bakım kremi hiç kullanmayan %35 kişi ve göz çevresi bakım kremi kullanmayan %51'di, bu veriler kişilerin sosyoekonomik durumlarına, aylık gelirlerine ve bu alanla ilgili bilgilerinin kısıtlı olmasına bağlı olabilir. Gökdemir ve ark. [2] çalışmasında nemlendirici kullanma durumu sorgulanmıştır, kullanım oranı tüm katılımcılar arasında %37,9 olarak bulunmuştur, yalnız bu çalışmada nemlendirici kullanımı kategorize edilmemiş ve erkek katılımcılar da çalışmaya dahil edilmiştir. Daye ve ark.'nın [5] çalışmasında nemlendirici kullanım oranı her gün kategorisinde (günde bir, günde iki, günde üç olarak kayıt edilmiştir) %54,3'tür, kuruluk hissedince nemlendirici kullanan kişilerin oranı %45,6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda güneş koruyucuları tüm mevsimler kullanan kişi sayısı, sadece yazın kullananlardan bir miktar daha fazlaydı, bunun nedeninin kişilerin güneşin zararlı etkileri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaya ve dış görünüşlerine daha fazla önem vermeye başlamaları, güneş koruyucu ürün gamında zamanla oluşan artışın ulaşılabilirlik oranını da arttırması olduğunu düşünüyoruz. Güneş koruyucu kullanmayan kişi oranının %34,5 olduğunu da göz önüne alırsak sonuçlar tam da

istenildiği gibi değildir. Güneş koruyucu kremler güneşin zararlı etkilerini önlemede kullanılan stratejilerin en önde gelenlerinden biridir ve bu konuda insanların bilgileri her geçen gün daha da artmaktadır [1]. Çınar ve ark. [7] hemşirelik yüksek okulunda yaptıkları çalışmalarında güneş koruyucu kullanım oranını %78,1, sadece yazın kullananlar %43,5, yaz-kış kullananlar %9 tespit etmişlerdir. İter ve ark.'nın [8] çalışmasında genel popülasyonun güneşin zararlı etkileri ve etkin korunma yöntemleri konusunda bilinçli olmadığı gösterilmiş ve güneşin etkileri konusunda bilinçlendirme kampanyalarının aktif olarak planlanması gerekliliği ortaya koyulmuştur.

Güneşlenme oranı çalışmamızda %30 olarak bulunmuştur, her üç kişiden birinin güneşlenmeyi tercih etmesi güneşin zararlı etkilerinin tam da anlaşılmadığını ortaya koymaktadır. Kaptanoğlu ve ark.'nın [9] çalışmasında katılımcıların %44,5'unun güneşten korunma konusundaki bilgileri öncelikle televizyondan, dergi ve gazetelerden öğrendikleri tespit edilmiştir. Basın yayın araçlarının bu konuda daha etkin rol alması gerektiğini düşünüyoruz.

Besin destek ürünleri; (gıda takviyeleri, supleman ya da beslenme desteği olarak da sıklıkla kullanılmaktadır) vitamin ve minerallerin yüksek dozlara karşılık gelen miktarlarının hap, kapsül, şurup şeklinde kullanılabilir formları olarak tanımlanmakta ve beslenmede yer alan besinlere ek anlamına gelmektedir. Besin destekleri genel olarak; vitaminler, mineraller, aminoasitler, esansiyel yağ asitleri, posa, çeşitli bitkiler ve bunların ekstralarını de kapsayan geniş bir yelpazeye sahiptir [10]. Gıda takviyesi kullanım oranı çalışmamızda katılımcılar arasında %12,5 bulundu, düşük olmasının nedenini kişilerin gıda takviyeleri hakkında ön yargılı olabileceğine, sosyoekonomik durumlarının ve aylık kazançlarının elverişli olamamasına bağladık. Başka bir çalışmada Türkiye'de gıda takviyesi kullanım oranı %13 bulunmuştur, ön planda olan tüketim ürünü vitamin-mineral grubudur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gıda takviyesi kullanım oranının düşük olmasındaki neden katılımcıların ürünlere yönelik genel bir kafa karışıklığının olması ve ürünlere güvenmemeleridir. Ek olarak denetim ve standartlar konusunda da ilgili bakanlıkların yeterli düzeyde sürece müdahil olmadıkları katılımcılar tarafından düşünülmektedir [11].

Makyaj toplumda önemli bir yere sahiptir. İki kişinin karşılaşmasında makyajı yapan ile karşısındaki kişi arasında görsel yolla en etkili iletişim kurulmuş olur ve bu iletişim konuşma ile kurulacak iletişimden daha etkilidir [12]. Çalışmamızda hem iş yerinde hem de sosyal yaşamda makyaj yapanların oranını %56 olarak bulduk, katılımcıların yarısının dış görünüşlerine dikkat etmelerini onların bu konudaki hassasiyetine, sosyokültürel olarak buna gereklilik duymalarına ve aylık kazançları gereği makyaj ürünlerine kolaylıkla ulaşabilir olduklarına bağladık.

Çalışmamız sonuçlarına göre kişinin Fitzpatrick deri tipi gözenek ve telenjektazi oluşumları üzerinde etkin değildir ama yüzde leke oluşumunda etkin bir faktördür. Bu sonuçlara göre gözenek ve telenjektazi oluşumunda dış etkenlerin, leke oluşumunda genetik faktörlerin daha etkin olduğunu düşünüyoruz. Yüz kremlerini düzenli kullanmak gözenek belirginliğini azaltabilir ama telenjektazi oluşumunu önleyemez, bu nedenle lekeli cilt yapısına sahip kişilerin leke önleyici özelliği olan yüz bakım kremlerini, telenjektaziye eğilimli kişilerin telenjektaziyi önleyici kremleri kullanmaları gerektiğine inanıyoruz. Yüz kremlerini düzenli kullanan kişilerin dış görünüşlerine de önem verdikleri ve güneşin zararlı etkilerinden optimum düzeyde korunmak istedikleri gözlemlendi. Güneş koruyucu kremlerin telenjektazi ve gözenek oluşumunu azaltabileceği saptandı. Yaşlanma karşıtı etkisi olan güneş koruyucuları kullananların ek olarak yaşlanma karşıtı gıda takviyesi kullanmaya eğilimlerinin olduğu belirlendi. Bu sonuca göre kadınların imkanları dâhilinde yaşlanma karşıtı önlemleri en iyi seviyede almak istediklerini düşünüyoruz. Güneş koruyucuların yüz, el-kol bölgesi ve omuzlarda leke oluşumunu önleyici etkilerinin olmadığı saptandı. Bu ilginç sonuca göre leke oluşumunda daha önce de belirttiği gibi genetik faktörlerin daha ön planda olduğunu düşünüyoruz ek olarak leke şikayetiyle gelen hastalara önerilen güneş koruyucuların mutlaka lekeli ciltler için üretilmiş olanlarından olması gerektiğine inanıyoruz. Sigaranın gözenek ve telenjektazi oluşturucu etkisi saptanmadı ama omuzlarda leke oluşturucu etkisinin olduğu belirlendi. Sigaranın deri yaşlanması üzerindeki etkisinin omuzlarda daha ön planda olduğunu düşünüyoruz. Yaşın ilerlemesiyle birlikte yaşlanma belirtilerinden olan gözenek

genişliğinin artması ve telenjektazilerin oluşması çalışmamızda da tespit edilmiştir. Yaşlanma ile leke oluşumunun yüz ve el-kol bölgelerinden ziyade omuzlarda daha ön planda olduğunu düşünüyoruz. Bir hastanın derisindeki yaşlanma belirtilerini görebilmek için öncelikle omuzların muayene edilmesi gerektiğine inanıyoruz. Gelişen yaşam şartları ve sosyokültürel durum gereği insanların gıda takviyelerine ulaşabilme oranları artmıştır, çalışmamızda da yaşlanma ile birlikte gıda takviyelerinin tüketim oranının arttığını belirledik (Tablo 4).

Çalışmanın kısıtlılıklarına değinecek olursak, sigara kullanımını sorgularken kişinin o anki alışkanlığını sorguladık yani geçmişe dair bırakmış kullanıcı olup olmadığını dâhil etmedik. Yüz ve gövdedeki lekelenme durumu hastanın önceden sigara içip içmemesine göre başka bir çalışmada ayrıntılı değerlendirilebilir. Yüz/gövde lekelenme durumunu var/yok olarak değerlendirdik, yaşlanma süreci içinde lekelenme durumunun klasifikasyonunun yapılabileceği içeriği daha zengin ve konuya daha odaklı çalışmalar planlanabilir. Hastaların günlük bakım kremi kullanıp kullanmamalarını var/yok şeklinde değerlendirebildik, bakım kremlerinin içeriklerinin de dahil edilebileceği daha ayrıntılı çalışmalar ileride yapılabilir, çünkü kremlerin içerikleri de yüzdeki gözenek genişlemesi, telenjektazi ve lekelenme durumuna etki edebilecektir. Yine aynı şekilde güneş koruyucularının kullanım durumunu var/yok olarak değerlendirebildik, güneş koruyucularının içeriklerinin de dahil edilebileceği ve ciltteki yaşlanma sürecine etkilerinin incelenebileceği daha ayrıntılı çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamız kadınların cilt bakımları hakkındaki yönelimlerini tespit etmesi ve değişkenler arasındaki ilişkileri de incelemesi bakımından bu alanda literatüre değer katmaktadır, çünkü bu alanda yapılan çalışmaların çoğunluğu tanımlayıcı niteliktedir. İlerde daha büyük gruplarda yapılabilecek çalışmalar ve toplum yaşam standartlarındaki değişimler daha farklı sonuçlar çıkmasını sağlayabilir ama bu şekliyle çalışmamızın günümüz koşullarını yansıtmaması ve bu alanda yetersiz sayıda çalışma olmasından dolayı literatüre katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Wallach D. The field of cosmetic dermatology: the need for a patient-centred approach. *J Cosmet Dermatol* 2002;1:137-141. <https://doi.org/10.1046/j.1473-2165.2002.00042.x>
2. Gökdemir G, Arı S, Köşlü A. Türk toplumunda deri bakımı ile ilgili bilgi seviyesinin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2008;42:60-63.
3. Kaymak Y, Çelik B, Şimşek I. Aynı fakültenin farklı bölümlerinde okuyan kız öğrencilerde kozmetik ürün kullanımı. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1:38-42.
4. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol* 2012;4:308-319. <https://doi.org/10.4161/derm.22804>
5. Daye M, Mevlitoğlu İ, Şahin TK. Dermatoloji polikliniğine başvuran olguların deri bakımı ve nemlendiricilerle ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Turkderm* 2015;49:60-65. <https://doi.org/10.4274/turkderm.82346>
6. Nicita-Mauro V, Basile G, Maltese G, Nicita-Mauro C, Gangemi S, Caruso C. Smoking, health and ageing. *Immun Ageing* 2008;5:10. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-10>
7. Çınar Fİ, Çetin FŞ, Kalender N, Bağcıvan G. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin güneşten korunmaya ilişkin davranışlarının belirlenmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2015;57:241-246. <https://doi.org/10.5455/gulhane.156821>
8. İliter N, Öztaş MO, Adışen E, ve ark. Ankara'da bir alışveriş merkezinde yapılan nevüs taramasında popülasyonun güneşten korunma alışkanlıkları ve melanositik nevüslerinin değerlendirilmesi. *Turkderm* 2009;43:155-159.
9. Kaptanoğlu AF, Dalkan C, Hıncal E. Kuzey Kıbrıs Türk toplumunda güneşten korunma: ilkokul çağı çocukları ve ailelerinin güneşten korunma ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Turkderm* 2012;46:121-129. <https://doi.org/10.4274/Turkderm.08831>
10. Ergen A, Bozkurt Bekoğlu F. Türkiye'de besin destek ürünlerine yönelik görüşler ve tüketici profilini tanımlamaya yönelik bir araştırma. *Journal of Business Research Turk* 2016;8:323-341.
11. Ipsos Sosyal Araştırmalar Enstitüsü. Available at: <http://gtbd.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/%C3%B6zlem-bora-GIDA-TAKV%C4%B0YES%C4%B0-KULLANIM-ARA%C5%9ETIRMASI-.pdf>. Erişim tarihi 01.08.2019.
12. Gündüz A. Boyanmanın toplumsal işlevi. *Anadolu Üniversitesi Sanat ve Tasarım Dergisi* 2016;10:147-167.

Screening of hepatitis and HIV infections in an alcohol and drug addiction treatment center

Alkol ve uyuşturucu madde bağımlıları tedavi merkezinde hepatit ve HIV enfeksiyonlarının taranması

Özgür Dağlı

Gönderilme tarihi: 10.11.2019

Kabul tarihi: 30.12.2019

Abstract

Purpose: Positivity of HBsAg, anti HCV, and anti HIV can expected to be higher in patients treated in an Alcohol and Drug Addiction Treatment Center (ADATC) as they have many risk factors. In this study, screening of these serologic markers in hospitalised patients was aimed.

Material and methods: A total of 434 patients with a history of alcohol, injecting or noninjecting drug abuse who received treatment in Bursa ADATC unit in 2016 were included in the study. Patient's files were retrospectively screened for HBsAg, anti HCV, anti HIV positivity and demographic features.

Results: Of the 434 patients included in the study with a mean age of 31.95 ± 11.42 years. HbsAg and anti HCV positivity were 2.8%, and 1.4% respectively. None of the patients had HIV positivity. 59.2% of the patients had a family history of drug use.

Conclusion: It was found that the prevalence of hepatitis B or hepatitis C was higher in the patients who had begun drug use in 9-12 age range, or in the patients who were homeless, who had no social support and living alone. Screening of these infections in ADATC is important for public health which will provide prevention and treatment of these diseases.

Key words: Addiction, HBV, HCV, HIV.

Dağlı O. Screening of hepatitis and HIV infections in an alcohol and drug addiction treatment center. Pam Med J 2020;13:177-186.

Özet

Amaç: HBsAg, anti HCV ve anti HIV pozitifliğinin, bir Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi Merkezi'nde (AMATEM) tedavi edilen hastalarda, birçok risk faktörüne sahip olmaları nedeniyle daha yüksek olması beklenebilir. Bu çalışmada, hastanede yatan hastalarda bu serolojik belirteçlerin taranması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2016 yılında Bursa AMATEM ünitesinde yatarak tedavi gören alkol, intravenöz veya intravenöz olmayan madde bağımlılığı öyküsü olan toplam 434 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak HBsAg, anti HCV, anti HIV pozitifliği ve demografik özellikler açısından tarandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 434 hastanın ortalama yaşları $31,95 \pm 11,42$ yıl, HbsAg ve anti HCV pozitifliği ise sırasıyla %2,8 ve %1,4 idi. Hastaların hiçbirinde HIV pozitifliği saptanmadı. Hastaların% 59,2'sinde ailede uyuşturucu kullanımı öyküsü vardı.

Sonuç: Hepatit B veya hepatit C prevalansının, 9-12 yaş aralığında madde kullanmaya başlayanlarda veya evsiz, sosyal destek almayan ve yalnız yaşayan hastalarda yüksek olduğu bulundu. Bu enfeksiyonların AMATEM'de taranması halk sağlığı açısından önemli olup bu hastalıkların önlenmesini ve tedavisini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, HBV, HCV, HIV.

Dağlı Ö. Alkol ve uyuşturucu madde bağımlıları tedavi merkezinde hepatit ve HIV enfeksiyonlarının taranması. Pam Tıp Derg 2020;13:177-186.

Introduction

Alcohol and drug addiction is an important risk factor worldwide in terms of carrying diseases. The rates of Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virüs (HCV) and Human immune deficiency virus (HIV) are higher in the dependent population compared to normal population [1-3]. Hepatitis

infections are widespread all over the world. 240 million persons are currently HBV carriers. [1]. The prevalence of HBV varies between 2% and 8% in the moderate endemicity countries including Turkey [5]. With a global prevalence estimated as 2.8% HCV, is a chronic cause of infection and lead to chronic liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma

resulting in mortality. HCV infection, which prevalence reaches 80% among intravenous drug users (IDUs) is more prevalent than HIV infection, and protection against HCV infection should be the major priority for health policy makers [6]. According to the recent study, anti HCV positivity has gradually increased among IDUs who received inpatient treatment in Alcohol and Drug Addiction Treatment Centers (ADATC) and has reached 50.1% [7]. Looking to the distribution of all cases according to the possible modes of transmission the most common mode of HIV transmission is through sexual intercourse but IDU is also an important risk factor. Compared with the other European countries, the rate of IDU for the transmission of HIV is lower in Turkey. The reason for this is that injector sharing is less commonly seen in Turkey compared to the other European countries. [7, 8]. The risk of HBV, HCV, and HIV is known to be high also in persons with alcohol use disorder. Majority of HCV and HIV cases seen in alcohol use are caused by a history of IDU [9]. Impaired nutrition and self-care, and immunosuppression in persons with alcohol and drug use enable these infectious agents to settle and spread in the body [10]. Cocaine, morphine and heroin are known to accelerate intracellular HIV growth [9, 11]. Studies investigating coexisting of these infections among the persons with IDU, Hepatitis C virus was also positive in many persons with positive HIV [12]. Risk evaluation is impaired in persons with alcohol and drug use disorder due to the disruption in cognitive functions and tendency to risky behaviours, seeking excitement and impulsive actions are frequently seen [13]. Reaching to these infected persons is crucial for public health, because HCV can be almost completely treated in the light of newly introduced pharmacotherapies and HBV can be suppressed with longterm use of antivirals [14-16]. Also, there are new treatment strategies for HIV as well [17]. In this study the importance of screening and prevalence of hepatitis B, hepatitis C and HIV infection in patients using alcohol and injecting or noninjecting drugs who received inpatient treatment in Bursa ADATC was investigated.

Material and methods

A total of 434 patients with a history of alcohol, injecting or noninjecting drug use who received inpatient treatment in Bursa

ADATC were included in the study. The ethical committee approval was taken. Patients' files were retrospectively screened, and their demographics, histories of the use of alcohol, injecting and noninjecting drugs and the outcomes of HBsAg, anti HCV, and anti HIV studied with ELISA were searched. Presence of HBsAg positivity or anti HCV positivity with positive HCV RNA value or anti HIV positivity were accepted as infected and Statistical analysis was performed using NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysviller, Utah, USA) software. When evaluating the study data, in addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, maximum); Student t- test was used in the comparison of normally distributed quantitative data between the two groups, and Mann Whitney U test in a comparison of non-normally distributed quantitative data between two groups. Where as the qualitative data were compared using Pearson's Chi-Square test, Fisher-Freeman-Halton test, and Fisher's Exact test. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

This study was conducted in Bursa ADATC between 1 January 2016 and 1 January 2017 on 434 patients with 94.5% (n=410) being male, and 5.5% (n=24) female. The ages of the patients varied between 18 and 76 years with a mean age of 31.95 ± 11.42 years. (Table 1). Anti HCV with positive HCV RNA was found in 1.4% (n=6), and injection use in 0.7% (n=3) of the patients. Looking at the first used drug by the patients; 58.5% (n=254) had used cannabis, 5.8% (n=25) synthetic cannabinoids / bonzai, 4.8% (n=21) volatile drugs, and 30.9% (n=134) alcohol. The ages of first use were found as 9-12 years in 13.6% (n=59), 13-15 years in 32.3% (n=140), 16-18 years in 32.5% (n=141), 19-25 years in 15.9% (n=69), and over 25 years in 5.8% (n=25). The ages at first admission to ADATC varied between 18 and 71 years with a mean age of 30.08 ± 11.25 years. 95.8% (n=416) of the patients were not infected; Anti HCV was positive in 1.4% (n=6), and HBsAg was positive in 2.8% (n=12) and 4.2% (n=18) of the patients were infected (Table 2). Presence of infection did not show statistically significant differences according to patients' age, gender, the city of living, and educational durations ($p > 0.05$).

(Table 3). There was no statistically significant difference between infected and noninfected group according to the first used drug ($p>0.05$). Accordingly; it was noteworthy that rate of infection was higher in persons who started to use in 9-12 age range compared to the persons who started in 16-18 age range. Presence of infection presented a statistically significant difference in terms of the used drugs ($p=0.022$, $p<0.05$). The rate of the infected patients

was significantly higher in the persons who used opiates. Presence of infection showed statistically significant difference according to the total number of hospitalizations in a year ($p=0.016$, $p<0.05$). Presence of infection showed statistically significant difference according to injection use by the patients ($p=0.001$, $p<0.01$); the rate of infected patients was higher in the participants who used injection drugs (Table 4), (Figure 1).

Table 1. Sociodemographic and epidemiologic data.

		Total (n=434)	Anti HCV (n=6)	Intravenous use (n=3)
Age (year)	Min-Max (Median)	18-76 (29)	26-47 (31.5)	26-36 (27)
	Mean±SD	31.95±11.42	33.17±8.18	29.67±5.51
Gender	Male	410 (94.5)	6 (100)	3 (100)
	Female	24 (5.5)	0 (0)	0 (0)
City	Bursa	363 (83.6)	4 (66.7)	1 (33.3)
	Out of Bursa	71 (16.4)	2 (33.3)	2 (66.7)
Education	Illiterate	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	1-5 years	145 (33.4)	0 (0)	0 (0)
	6-10 years	159 (36.6)	2 (33.3)	2 (66.7)
	≥11 years	128 (29.5)	4 (66.7)	1 (33.3)
Marital status	Single	207 (47.7)	2 (33.3)	1 (33.3)
	Married	163 (37.6)	3 (50.0)	1 (33.3)
	Divorced	31 (7.1)	1 (16.7)	1 (33.3)
	Widowed	33 (7.6)	0 (0)	0 (0)
Living with	Family	378 (87.1)	6 (100)	3 (100)
	Alone	42 (9.7)	0 (0)	0 (0)
	Street	7 (1.6)	0 (0)	0 (0)
	Close relatives	7 (1.6)	0 (0)	0 (0)
Income per capita	0-500 TL	238 (54.8)	4 (66.7)	2 (66.7)
	501-1000 TL	122 (28.1)	1 (16.7)	1 (33.3)
	1001-2000 TL	67 (15.4)	1 (16.7)	0 (0)
	≥2000 TL	7 (1.6)	0 (0)	0 (0)

Table 2. Distribution of used drugs, age of start to use and history of drug use.

		Total (n=434)	Anti HCV (n=6)	Intravenous use (n=3)
Anti HCV	No	428 (98.6)	0 (0)	0 (0)
	Yes	6 (1.4)	6 (100)	3 (100)
Injecting use	No	431 (99.3)	3 (50.0)	0 (0)
	Yes	3 (0.7)	3 (50.0)	3 (100)
First used drug	Cannabis	254 (58.5)	4 (66.7)	2 (66.7)
	Synthetic cannabis	25 (5.8)	0 (0)	0 (0)
	Volatiles	21 (4.8)	0 (0)	0 (0)
	Alcohol	134 (30.9)	2 (33.3)	1 (33.3)
Age of start	9-12 years old	59 (13.6)	1 (16.7)	1 (33.3)
	13-15 years old	140 (32.3)	3 (50.0)	1 (33.3)
	16-18 years old	141 (32.5)	1 (16.7)	1 (33.3)
	19 -25 years old	69 (15.9)	0 (0)	0 (0)
	≥ 25 years old	25 (5.8)	1 (16.7)	0 (0)
Drugs used	Multiple substances (synthetic cannabis and methamphetamine)	321 (74.0)	1 (16.7)	0 (0)
	Benzodiazepine	2 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	Synthetic cannabinoid	4 (0.9)	0 (0)	0 (0)
	Alcohol	79 (18.2)	1 (16.7)	0 (0)
	Alcohol + multiple drugs	12 (2.8)	0 (0)	0 (0)
	Opiates	16 (3.7)	4 (66.7)	3 (100)
Family history		257 (59.2)	5 (83.3)	2 (66.7)
Age of first admission to AMATEM	Min-Max (Median)	18-71 (27)	25-34 (25)	25-42 (29.5)
	Mean±SD	30.08±11.25	28.00±5.20	31.00±7.13
Reason for starting treatment	Own request	339 (78.1)	5 (83.3)	3 (100)
	Family request	82 (18.9)	1 (16.7)	0 (0)
	Legal or other reasons	13 (3.0)	0 (0)	0 (0)

Table 3. Evaluation of infected and noninfected patients outcomes according to demographic characteristics.

		Infection		Test value; <i>p</i>
		Infected (n=18) n (%)	Noninfected(n=416) n (%)	
Age (year)	Min-Max (Median)	19-56 (28,5)	18-76 (29)	<i>t</i> : 0,736
Gender	Male	18 (100)	392 (94.2)	χ^2 :1.099
	Female	0 (0)	24 (5.8)	^a <i>p</i> :0.613
City	Bursa	16 (88.9)	347 (83.4)	χ^2 :0.378
	Out of Bursa	2 (11.1)	69 (16.6)	^a <i>p</i> :0.750
Education	Illiterate	0 (0)	2 (0.5)	χ^2 :1.968
	1-5 years	8 (44.4)	137 (32.9)	^b <i>p</i> :0.629
	6-10 years	5 (27.8)	154 (37.0)	
	≥11 years	5 (27.8)	123 (29.6)	
Marital status	Single	8 (44.4)	199 (47.8)	χ^2 :0.883
	Married	7 (38.9)	156 (37.5)	^b <i>p</i> :0.889
	Divorced	2 (11.1)	29 (7.0)	
	Widowed	1 (5.6)	32 (7.7)	
Living with	Family	15 (83.3)	363 (87.3)	χ^2 :6.544
	Alone	1 (5.6)	41 (9.9)	^b <i>p</i> :0.072
	Street	2 (11.1)	5 (1.2)	
	Close relatives	0 (0)	7 (1.7)	
Income per capita	0-500 TL	12 (66.7)	226 (54.3)	χ^2 :0.756
	501-1000 TL	4 (22.2)	118 (28.4)	^b <i>p</i> :0.817
	1001-2000 TL	2 (11.1)	65 (15.6)	
	≥2000 TL	0 (0)	7 (1.7)	

^aFisher's Exact Test^bFisher-Freeman-Halton Test^cPearson Chi-Square Test^dStudent t Test

Table 4. Evaluation of infected and noninfected patients according to the drug used, age of start to use drugs, and history of using drugs.

		Infection		Test value; <i>p</i>
		Infected (n=18)	Noninfected (n=416)	
		n (%)	n (%)	
First used drug	Cannabis	12 (66.7)	242 (58.2)	χ^2 :0.925
	Synthetic cannabis	0 (0)	25 (6.0)	^b <i>p</i> :0.797
	Volatiles	1 (5.6)	20 (4.8)	
	Alcohol	5 (27.8)	129 (31.0)	
Age of start	9-12 years old	6 (33.3)	53 (12.7)	χ^2 :7.588
	13-15 years old	6 (33.3)	134 (32.2)	^b <i>p</i> :0.076
	16-18 years old	2 (11.1)	139 (33.4)	
	19-25 years old	3 (16.7)	66 (15.9)	
	≥25 years old	1 (5.6)	24 (5.8)	
Drugs used	Multiple drugs	11 (61.1)	310 (74.5)	χ^2 :10.365
	Synthetic cannabinoid / Benzodiazepine	0 (0)	6 (1.4)	^b <i>p</i> :0.022*
	Alcohol	3 (16.7)	76 (18.3)	
	Alcohol + multiple drugs	0 (0)	12 (2.9)	
	Opiates	4 (22.2)	12 (2.9)	
Family history	Yes	13 (72.2)	244 (58.7)	χ^2 :1.315
	No	5 (27.8)	172 (41.3)	^c <i>p</i> :0.251
Previous hospitalization	Yes	13 (72.2)	175 (42.1)	χ^2 :6.390
	No	5 (27.8)	241 (57.9)	^c <i>p</i> :0.011*
Age of first admission to ADATC	Min-Max (Median)	18-56 (27.5)	18-71 (27)	t:0.610
	Mean±SD	31.67±11.24	30.01±11.26	^d <i>p</i> :0.542
Reason for starting treatment	Own request	16 (88.9)	323 (77.6)	χ^2 :0.588
	Family request	2 (11.1)	80 (19.2)	^b <i>p</i> :0.739
	Legal or other reasons	0 (0)	13 (3.1)	
History of prison	Yes	4 (22.2)	111 (26.7)	χ^2 :0.176
	No	14 (77.8)	305 (73.3)	^a <i>p</i> :0.791
Self-injury behaviour	Yes	8 (44.4)	152 (36.5)	χ^2 :0.463
	No	10 (55.6)	264 (63.5)	^c <i>p</i> :0.496
IV use	Yes	3 (16,7)	0 (0)	χ^2 : 69,816
	No	15 (83,3)	416 (100)	

^aFisher's Exact Test^bFisher-Freeman-Halton Test^cPearson Chi-square Test^dStudent t Test^eMann Whitney U Test***p*<0.01 **p*<0.05

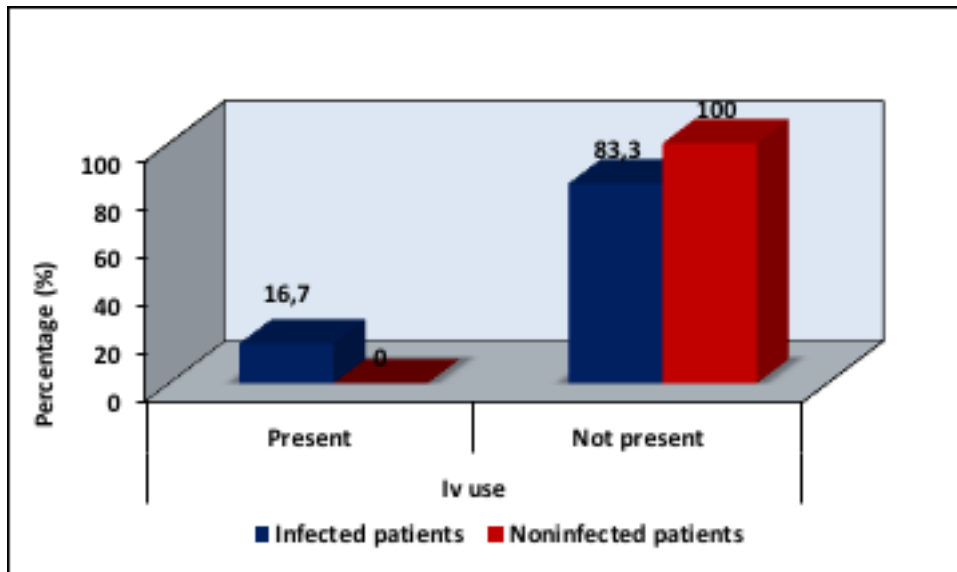


Figure 1. Distribution of infected and noninfected patients according to injecting use.

Discussion

When demographic characteristics of the 434 patients were examined; it can be said that the vast majority were male, young, Bursa residents, and single with middle educational level, middle-low income level persons using cannabis, methamphetamine and alcohol, having a family history of drugs, with a start age drug use between 13 and 18 years. These data seem to be consistent with the results of the other studies performed in our country [18-21]. The use of synthetic cannabis and methamphetamine together can be explained by the increasing use of methamphetamine in recent years [22]. Synthetic cannabis has been on record for many years as an illicit drug commonly seen in our country [23, 24]. In our study anti HCV was positive in 1.4% of the patients and HbsAg positivity was found in 2.8%. These rates are consistent with the other studies from our country [25]. In HCV positive patients the incidence of hepatocellular carcinoma increases with age and especially over 40 age group the rate is 21.6% among males. High levels of HBV viremia at a young age, which mostly affects males, are associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Therefore early diagnosis and treatment of HCV and HBV infection will be beneficial in drug users [26]. HCV clearance offers a direct strategy to reduce the force of infection and represents an important public health measure to control HCV at a global level. Therefore searching the high risk population in ADACT is important for public

health [27]. HIV positivity was not observed in any of our participants. While it is pleasing, HIV positivity is reported as 1.2% in the literature. The incidence of HIV is between 1% and 3.5%, although lower compared to the other countries, the increasing number of cases poses danger [28]. In this study it was found in the analysis that the prevalence of hepatitis B or hepatitis C was higher and close to statistical significance in the patients who had begun substance use in the 9-12 age range, or in the patients who were homeless, had no social support or living alone. Higher rates of Anti HCV and HbsAg positivity in persons who had begun to use drugs in relatively young ages may be explained by the fact that adolescents are uneducated about communicable diseases, and their willingness to take risk is higher than adults [20]. In addition, higher rates of Anti HCV and HbsAg positivity in patients with high number of hospitalization may be attributed to undertreated dependency, incomplete hospitalization, low motivation of treatment, and low capacity to undertake personal responsibilities. Insufficient self-care and personal hygiene in these persons may be associated with their high risk-taking behaviours. Patients with a high number of hospitalization are those who often experience relapses. These patients may be involved in the group with possibilities of occasionally living out of the home, trying different drugs due to close contact with other abusers, self-harming, and trying to use drugs through different ways; resulting in increased risk for carrying infectious diseases. Injecting drug use is known to be

one of the most important factors for the risk of communicable diseases worldwide. In fact, there was anti HCV positivity in all three patients in our clinic who used injecting drugs, or in other words half of the patients with positive anti HCV were those using injecting drugs/opioids. This result is consistent with the literature [6]. Opioids are a kind of drugs that need to be emphasized in terms of both posing a risk with injecting use and triggering risky behaviours secondary to dependency potential. In this study, the high rate of infection in opioid users was compatible with the literature [29]. The World Health Organisation have a hepatitis strategy 2016-2021 would be expected to deliver a 70% reduction in HCV incidence by 2030 (50% reduction by 2020) compared with 2010, and 60% reduction in HCV-related deaths by 2030 compared with 2010 [27, 30]. AIDS related deaths is forecasted to come under 200.000 in 2020 by diagnosing 90% of the patients infected by HIV, initiation of the treatment in 90% of the diagnosed patients, and complete suppression of the virus in 90% of the persons whose treatment is initiated, is known as "90-90-90" ratio. The risk of infections can be reduced by awareness-raising activities [30, 31]. In a study from a mental care hospital from our country of the patients 2.7% were HBsAg positive and 1.8% were anti HCV positive which supports our findings [32]. A limitation of the study includes lack of a risky sexual intercourse history in our patients, but the author concluded that lack of the investigating this risk did not affect the results, based on the current prevalence consistent with the literature.

In conclusion, the present study is the largest patient group conducted on this issue in Turkey. In our study anti HCV and HbsAg positivity was found as 1.4% and 2.8% respectively. The prevalence of hepatitis B or hepatitis C was higher and close to statistical significance in the patients who had begun substance use in the 9-12 age range, or in the patients who were homeless, had no social support or living alone. HIV positivity was not observed in any of our participants. Risk evaluation is impaired in persons with alcohol and drug use disorder due to the disruption in cognitive functions and tendency to risky behaviours resulting in high risk of infections. Given that the health recording system is not sufficient in our country, our study is an important source both for the public

health, infectious diseases, and psychiatry. Since developments in the treatment of HBV, HCV and HIV are promising, the responsibility of ADATC's and psychiatrists have increased by screening of these infections towards the target of decreasing deaths and prevent the spread of these diseases which is also important for public health. This study contributes to the literature from this aspect as a guiding study within the context of this information.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Basu D, Sharma AK, Gupta S, Nebhinani N, Kumar V. Hepatitis C virus (HCV) infection & risk factors for HCV positivity in injecting & non-injecting drug users attending a de-addiction centre in northern India. *Indian J Med Res* 2015;142:311-316. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.166596>
2. Mutlu EA, Altıntoprak AE, Tokuçoğlu L. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, HIV and syphilis infections among non-injecting drug users. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2015;16:65-68. <https://doi.org/10.5455/apd.152522>
3. Ruiseñor-Escudero H, Wirtz AL, Berry M, et al. Risky behavior and correlates of HIV and Hepatitis C Virus infection among people who inject drugs in three cities in Afghanistan. *Drug&Alcohol Dependence* 2014;143:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.07.022>
4. Ott J, Stevens G, Groeger J, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-2219. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116>
5. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol* 2006;21:299-305. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-0001-2>
6. Evren C, Bilici R, Üçbilek E, İnan D. Türkiye'de damar içi madde kullanan kişilerde hepatit C enfeksiyonunu önlemeye yönelik eylem çağrısı. *Dusunen Adam* 2017;30:271-277. <https://doi.org/10.5350/dajpn20173004001>
7. Alaei A, Alaei K, Waye K, et al. Hepatitis C infection and other drug-related harms among inpatients who injected drugs in Turkey. *J Viral Hepat* 2017;24:496-505. <https://doi.org/10.1111/jvh.12662>
8. Mutlu E, Alaei A, Tracy M, Waye K, Cetin MK, Alaei K. Correlates of injection drug use among individuals admitted to public and private drug treatment facilities in Turkey. *Drug&Alcohol Dependence* 2016;164:71-81. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.04.032>

9. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Rivas I, Tor J, Muga R. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections. *World J Hepatol* 2016;8:1295. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i31.1295>
10. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761-772. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3180381584>
11. Nolan S, Walley AY, Heeren TC, et al. HIV-infected individuals who use alcohol and other drugs and virologic suppression. *AIDS care* 2017;29:1129-1136. <https://doi.org/10.1080/09540121.2017.1327646>
12. Mirsal H, Kalyoncu A, Pektas O, Tan D, Beyazyurek M. The prevalence of hepatitis B, C and HIV seropositivity among iv heroin users. *J Depend* 2003;4:10-14.
13. Cicek IE, Cicek E, Kayhan F, et al. The roles of BDNF, S100B, and oxidative stress in interferon-induced depression and the effect of antidepressant treatment in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study. *J Psychosom Res* 2014;76:227-232. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.01.003>
14. Tang LS, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic hepatitis B infection: a review. *Jama* 2018;319:1802-1813. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3795>
15. Sterling RK, Dharel N. Treatment of hepatitis C, then, now and tomorrow. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2015;20:23-23. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2014-110103>
16. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *Jama* 2014;312:631-640. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7085>
17. Gu W-G. Newly approved integrase inhibitors for clinical treatment of AIDS. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2014;68:917-921. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.09.013>
18. Aktaş EÖ, Koçak A, Şenol E, ve ark. Ege Bölgesinde ele geçirilen narkotik maddeler ve madde bağımlılarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences* 2006;3:13-24.
19. Avşar G, Koç F, Aslan G. Madde bağımlısı hastalarda sosyal destek ve benlik saygısı ACU Sağlık Bil Derg 2016;44-49.
20. Yüncü Z, Basay BK, Özbaran B, Aydın C, Tamar M. Madde kullanım bozukluğu olan ergenlerde HBV: yaygınlık, riskler, asilama/Hepatitis B virus among adolescents with substance use disorder: prevalence, risks, vaccination. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008;9:208.
21. Yüncü Z, Saatçioğlu H, Aydın C, Özbaran B, Altıntoprak E, Köse S. Bir şehir efsanesi: madde kullanmaya başlama yaşı düşüyor mu?. *Literatür Sempozyum* 2014;1:43-50.
22. Karakukcu C, Ciraci MZ, Kocer D, Erturk Zararsiz G, Reyhancan M, Altıntop I. Regional drug abuse prevalence depending on laboratory based urine illicit drug screening results. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2018;19:169-176. <https://doi.org/10.5455/apd.264474>
23. Tekin K. Gençlere yönelik güncel tehdit: bonzai bağımlılığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatric Nursing-Special Topics* 2015;1:1-5.
24. Karaaziz M, Keskindağ B. Gençler arasındaki popüler psikoaktif madde; sentetik kannabinoid (bonzai): bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2016;19:137-144. <https://doi.org/10.5505/kpd.2016.03522>
25. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
26. Stasi C, Silvestri C, Voller F, Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J Infect Public Health* 2016;9:389-395. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.05.004>
27. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology and strategies for control. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:833-838. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>
28. Gökengin D. Türkiye'de HIV enfeksiyonu: hedefe ne kadar yakınız? *Klimik Dergisi* 2018;31:4-10. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.04>
29. Kandemir Ö, Gültekin O. Kronik hepatit C enfeksiyonlu damar içi uyusturucu madde kullanıcılarında hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı/distribution of hepatitis C virus genotypes in injection drug users with chronic hepatitis C. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2017;37:21. <https://doi.org/10.5336/medsci.2016-54118>
30. Duffell EF, Hedrich D, Mardh O, Mozalevskis A. Towards elimination of hepatitis B and C in european union and european economic area countries: monitoring the World Health Organization's global health sector strategy core indicators and scaling up key interventions. *Euro Surveill* 2017;22:30476. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2017.22.9.30476>
31. Dayan S, Tekin A, Tekin R, et al. HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 and syphilis seroprevalence in healthy volunteer blood donors in the southeastern anatolia: evaluation of eleven years. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:665-669. <https://doi.org/10.3855/jidc.2835>
32. Sezak N, Tosun S, Eriş N, Ayer A. Ruh Sağlığı Hastanesinde yatarak tedavi gören hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarının sıklığı ve buna etkili faktörlerin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2011;24:154. <https://doi.org/10.5152/kd.2011.38>

Acknowledgments: M.D Elif Aktan MUTLU edited the article for psychiatry literatüre in terms of English.

Ethics committee approval: The ethical committee approval was taken from Bursa Research and Training Hospital with the number 2011- KAEK-25 2018/01-20.

Triküspid kapak replasmanı geçiren hastalarda mekanik ve biyoprotez kapakların sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of the results of mechanical and bioprosthesis valves in patients with tricuspid valve replacement

Mustafa Çağdaş Çayır

Gönderilme tarihi: 12.11.2019

Kabul tarihi: 02.01.2020

Özet

Giriş: Triküspid kapak hastalığı tedavisi için çok çeşitli prosedürler mevcuttur. Cerrahi tedavisinde mekanik kapaklar ve biyoprotez (doku) kapaklar arasında hangi kapak türünün diğerinden üstün olduğuna ilişkin henüz bir görüş birliği tam olarak mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı çeşitli nedenlerle mekanik kapak ve biyoprotezler ile triküspid kapak replasman cerrahisi uygulanan hastaların klinik sonuçları ve komplikasyonları açısından değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 2016 ile 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda triküspid kapak replasmanı geçiren ve yaşları 40 ile 79 yıl arasında değişen 14 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, yapılan operasyon türü, yerleştirilen kapak tipi, ejeksiyon fraksiyonu, atriyum çapı, postopretatif komplikasyon, diyaliz gerekliliği, redo operasyon ve kriyo ablasyon gereksinimi ve sağ kalım durumları kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların 10'unda (%71,4) biyoprotez ve 4'ünde (%28,6) mekanik protez kapak kullanılmıştır. Mekanik kapak takılan hastalarla biyoprotez kapak takılan hastalar arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grup arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,594$). Hayatını kaybeden hastalarda ortalama yaş istatistiksel olarak farklı bulundu ($p=0,043$). Ortalama yaş eksitus olan hastalarda 60,5 (min-maks: 50-77) yıl ve sağ kalanlarda 48 (min-maks: 40-79) yıldır.

Sonuç: Bulgularımız triküspid pozisyonunda yerleştirilen protezin türünün postoperatif komplikasyonları ve sağ kalımı üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak daha geniş seriler ile prospektif uzun süreli takipler yapılması detaylı karşılaştırmalar için gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Triküspid kapak replasmanı, mekanik protez, biyolojik protez, komplikasyon, sağ kalım.

Çayır MÇ. Triküspid kapak replasmanı geçiren hastalarda mekanik ve biyoprotez kapakların sonuçlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:187-192.

Abstract

Purpose: A wide variety of procedures are available for the treatment of valvular heart disease. There is no consensus on the type of valve that is superior to the other between mechanical valves and bioprosthesis valves in surgical treatment. The aim of this study was to evaluate the clinical outcomes and complications of patients undergoing tricuspid valve replacement surgery with mechanical valve and bioprosthesis.

Material and methods: Fourteen patients, aged between 40 and 79 years, who underwent tricuspid valve replacement in the Department of Cardiovascular Surgery, Pamukkale University Faculty of Medicine between 2016 and 2018 were included in the study. Demographic data such as age and sex, type of operation, valve type, ejection fraction, atrial diameter, postopretative complications, dialysis requirement, redo operation and cryo ablation requirement and survival status of the patients were recorded.

Results: Bioprosthesis was used in 10 (71.4%) and mechanical prosthetic valve was used in 4 (28.6%) of the patients. There was no significant difference between the patients with mechanical valve and bioprosthesis valve in terms of complications ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of survival ($p=0.594$). The mean age of the patients who died was statistically different ($p=0.043$). The mean age was 60.5 (min-max: 50-77) years in patients who died and 48 (min-max: 40-79) years in survivors.

Conclusion: Our results show that the type of prosthesis placed in the tricuspid position has no effect on postoperative complications and survival. However, larger series and prospective long-term follow-up are necessary for detailed comparisons.

Key words: Tricuspid valve replacement, mechanical prosthesis, biological prosthesis, complication, survival.

Çayır MÇ. Evaluation of the results of mechanical and bioprosthesis valves in patients with tricuspid valve replacement. Pam Med J 2020;13:187-192.

Giriş

Kardiyak kapak fonksiyonundaki yapısal anormallikler ve bozukluklar valvüler kalp hastalığı (VKH) ile sonuçlanmaktadır. Valvüler kalp hastalığının, kalp yetmezliği kadar yaygın olduğu bilinmekte olup, prevalansı genel popülasyonda %2,5 ve 75 yaş üzeri kişilerde %10'dan fazladır. 75 yaş ve üzeri kişilerde ise prevalans %13'e kadar çıkmakta olup, bu kişilerde en az orta derecede aortik veya mitral kapak hastalığı bulunmaktadır [1]. VKH, yaygınlığı ve sıklıkla müdahale gerektirmesi gibi çeşitli nedenlerden dolayı önemlidir. Gelişmiş olan ülkelerde başlıca yaşlılarda artan insidansı nedeniyle VKH son zamanlarda "gelecek kardiyak epidemik" olarak tanımlanmıştır [2].

Cerrahite davide özellikle mitral kapak onarımı çarpıcı bir şekilde gelişim göstermektedir. Triküspid kapak hastalıklarında ise ana cerrahi tedavi yöntemi onarımdır. Onarılması mümkün olmayan hastalıklı kapaklarda ise protez kapaklarla replasman uygulanmaktadır. Kapak seçenekleri genel olarak mekanik kapaklar ve biyoprotez kapaklar olmak üzere iki türde sınıflandırılmaktadır. Bu iki kapak tipi arasındaki temel farklılıklar mekanik kapaklarda tromboembolizm riskinin, biyoprotezlerde ise yapısal bozulma riskinin daha yüksek olmasıdır [3]. Biyoprotezler, mekanik kapaklarla ilişkili uzun dönem antikoagülasyon ve tromboembolizm riskinde artış problemleri ile başa çıkmak amacıyla geliştirilmiştir.

Hasta için doğru kapağın seçilmesi zor olmakla birlikte, bu işlem kapak replasmanı geçirecek hastaların sonuçlarını optimize etmek için esas süreçtir. Kapak seçimi yaparken ilk aşamada düşünülmesi gereken en önemli faktörler hastanın yaşı, yaşam beklentisi, tercihi, warfarin tedavisi için endikasyon/kontrendikasyonları ve komorbidite varlığıdır [4].

Bu çalışmanın amacı çeşitli nedenlerle mekanik kapak ve biyoprotezler ile triküspid kapak replasman cerrahisi uygulanan hastaların tedavi sonuçları ve komplikasyonları açısından karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza 2016 ile 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda triküspid

kapak replasmanı (TVR) ve buna ek olarak mitral kapak replasmanı (MVR), aortik kapak replasmanı (AVR), atriyel septal defekt (ASD) kapanımı veya multiple kapak replasmanı geçiren ve yaşları 40 ile 79 yıl arasında değişen 14 hasta dahil edilmiştir. Yaşamı tehdit edici başka bir organ sistemi hastalığı bulunmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Acil cerrahi geçiren hastalar, koroner arter bypass grefti cerrahi prosedürü yapılanlar, önceden geçirilmiş kapak replasmanı öyküsü olanlar ve infektif endokardit için kapak replasmanı yapılanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, yapılan operasyon türü, yerleştirilen kapak tipi, ejeksiyon fraksiyonu, atriyum çapı, postopretatif komplikasyon, diyaliz gerekliliği, redo operasyon ve kriyo ablasyon gereksinimi ve sağ kalım durumları kaydedilmiştir.

Kapak türleri seçilirken hastaların tercihi, yaşı, yaşam beklentisi, antikoagülasyon endikasyon-kontrendikasyonu, vücut ölçüsü, annulus çapı, yaşam tarzı ve komorbiditeleri göz önüne alınarak mekanik veya biyoprotez (doku) kapak replasmanı yapılmıştır. Mekanik veya biyoprotez kapak seçimi, cerrah, hasta ve/veya aile üyeleri ile ayrıntılı bir preoperatif görüşme sonrası yapılmıştır.

Operasyon

Operasyonlar standart bir şekilde yapıldı. Triküspid kapak replasmanında medyan sternotomi sonrası aortik ve direkt bikaval kanülasyonlar kullanılarak kardiyopulmoner bypass uygulandı, antegrad veya retrograd soğuk kan kardiyopleji infüzyonlarıyla miyokardiyal koruma elde edildi. Protezin dikiş halkasından geçirilerek septal kapakçığa atıldı. Protez, sürekli dikişlerle anulüsün geri kalanına bağlandı.

Antikoagülan kullanımı

Postoperatif dönemde biyoprotez takılan hastalara 4-8 hafta boyunca antikoagülan olarak warfarin verilmiş ve bu süre boyunca derin ven trombozu, pulmoner emboli veya belirgin ölçüde büyümüş sol atriyum gibi klinik endikasyonlar bulunması halinde antikoagülan tedaviye devam edilmektedir. Mekanik protez takılan hastalarda ise yaşam tehdit edici derecede hemorajiden kaynaklanan

açık bir kontrendikasyon gelişmediği sürece antikoagülasyon uygulanmaktadır.

Takip

Hasta anamnezi, fiziksel muayene ve fonksiyonel durum ile kapağa bağlı komplikasyonlarla ilgili bilgiler 6 ayda bir yapılan kontrol vizitlerinde elde edilmiştir. Tüm hastalar çalışmanın amaçları konusunda bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kuruldan gerekli onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonunun ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

İstatistiksel analiz

Mekanik ve biyoprotez kapak takılan hastalarda sürekli değişkenler Student t testi, kategorik değişkenler ise Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve aralık (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (n, %) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18 paket programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

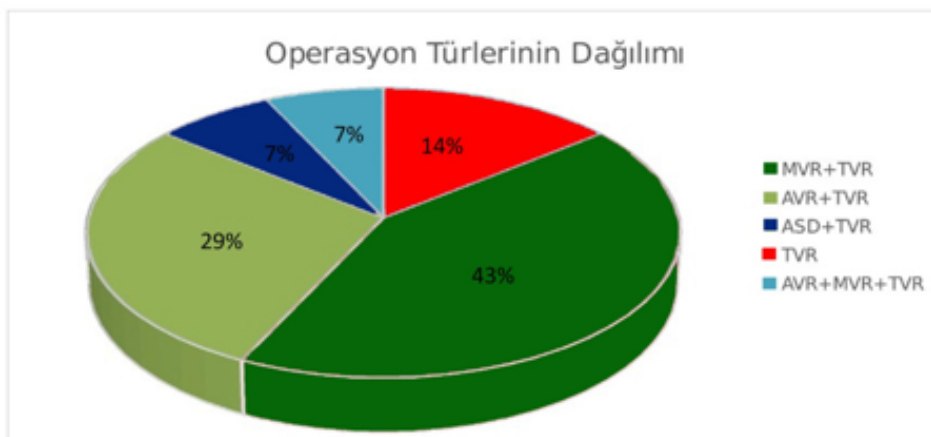
Bulgular

Çalışmaya hastanemizin Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda TVR ve eş zamanlı olarak MVR, AVR veya multiple kapak replasmanı geçiren toplam 14 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 52,5 (40-79) yıldır. Hastaların %78,6'sı (n=11) kadın ve %21,4'ü (n=3) erkektir. Ortalama yaş kadınlarda 53,9 (40-79) yıl ve erkeklerde 63,3 (50-76) yıl olarak bulunmuştur. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55 (%50-

%60) olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama sağ atriyum çapı ise 61 (52-105) mm olarak bulunmuştur.

Hastalarda uygulanan cerrahi türü incelendiğinde 6 hastada (%42,9) mitral kapak replasmanı + triküspid kapak replasmanı, 4'ünde (%28,6) aortik kapak replasmanı + triküspid kapak replasmanı, 2'sinde (%14,3) triküspid kapak replasmanı, 1'inde (%7,1) atriyal septal defekt kapanımı + triküspid kapak replasmanı, 1'inde (%7,1) ise aortik kapak replasmanı + mitral kapak replasmanı + triküspid kapak replasmanı uygulanmıştır (Grafik 1). Hastaların 10'unda (%71,4) biyoprotez ve 4'ünde (%28,6) mekanik protez kapak kullanılmıştır.

Mekanik ve biyoprotez kapak takılan hastalar, postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; mekanik kapak takılan hastaların 2'sinde (%50) ve biyoprotez takılan hastaların 4'ünde (%40) diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişti. Mekanik ve biyoprotez takılan hastalar arasında postoperatif diyaliz gerekliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,594$). Mekanik kapak takılan hastaların 1'inde (%25) ve biyoprotez takılan hastaların 1'inde (%10) sternal dehisens gelişti. Mekanik ve biyoprotez takılan hastalar arasında sternal dehisens gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,505$). Yine mekanik kapak takılan hastaların 2'sinde (%50) ve biyoprotez kapak takılan hastaların 4'ünde (%40) diğer komplikasyonlar gelişmiştir. Mekanik ve biyoprotez takılan hastalar arasında diğer komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,594$). Mekanik protez takılan hastaların 2'si (%50) ve



Grafik 1. Operasyon türlerinin yüzde dağılımı.

biyoprotez kapak takılan hastaların 4'ü (%40) eksitus olmuştur. Her iki grup arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,594$).

Çalışmamızda mortaliteye etki eden klinik faktörler incelenmiştir. Buna göre ortalama yaş

eksitus olan hastalarda 60,5 (50-77) yıl ve sağ kalanlarda 48 (40-79) yıldır. Hasta yaşı mortalite için istatistiksel olarak etkili bir faktördü ($p=0,043$). Eksitus olan hastaların 4'ü (%66,6) kadın ve 2'si (%33,4) erkekti. Hastaların operasyon türleri, redo operasyon ve kriyo ablasyon durumları gibi demografik özellikleri Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Operasyon türleri, redo operasyon ve kriyo ablasyon durumları.

Klinik parametreler	Ölüm	Sağ kalım	Toplam	P değeri
MVR+TVR	3	3	2	
AVR+TVR	1	3	6	
ASD+TVR	1	0	4	
TVR	1	1	1	0,621
AVR+MVR+TVR	0	1	1	
Redo operasyon	1 (%16,6)	2 (%25)	3 (%16,6)	0,615
Kriyo ablasyon	1 (%16,6)	2 (%25)	3 (%16,6)	0,615
Toplam	6	8	14	

Tartışma

Triküspid kapak hastalarının çoğunda prostetik bir halka yerleştirilmesi ile yapılan triküspid annüloplastiden tatmin edici sonuçlar alınmaktadır [4]. Ancak triküspid kapak hastalığı bulunan hastaların %5-15'inde romatizmal kapak hastalığı, triküspid kapak onarımının başarısız olması ve gelecekte redo operasyon riskinden kaçınmak amacıyla TVR uygulanmaktadır [5]. Kapak onarımının mümkün olmadığı ciddi fonksiyonel ve organik triküspid kapak hastalıklarında TVR uygulanmaktadır [6]. Triküspid kapak replasmanı kardiyak cerrahide en zorlu operasyonlardan biridir. Tarihsel olarak TVR yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilendirilmekte olup, literatürde TVR'nin uzun dönem sonuçları konusundaki bilgiler halen sınırlıdır [7]. Triküspid kapak operasyonları tüm valvülmüdahalelerin %5,7'sini oluşturmaktadır [8]. Bizim çalışmamızda 14 hastanın yalnızca 2'sinde (%14,2) tek başına TVR operasyonu yapılmış olup, geri kalan 12 hastada TVR'ye MVR, AVR veya ASD eşlik etmiştir. Kawachi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TVR dahil olmak üzere multivalvüler kapak yerleştirme olgularında operatif mortalitenin yüksek ve uzun dönem sonuçların olumsuz olduğu bildirilmiştir [9]. Kaplan ve ark. tarafından yapılan çalışmada TVR uygulanan hastalarda erken

mortalite oranı %24,5 olarak verilmiştir [10]. Bizim çalışmamızda mekanik ve biyoprotez triküspid kapak değişimi yapılan hastalarda mortalite oranı %42,9 olarak saptanmıştır. Literatürde bildirilen oranlardan daha yüksek olarak saptanan bu mortalite oranının, bizim operasyonlarımızın büyük çoğunluğunun birden fazla kapağın aynı zamanda değiştirilmesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Triküspid kapağa ek olarak mitral ve/veya aortik kapak replasmanı geçiren hastalarda kötü prognoz riski daha yüksektir [11].

TVR operasyonu ile yüksek mortalite oranı, triküspid kapak replasmanı yapılan hastaların genel olarak kötü prognozla cerrahi aday olduklarını ve yüksek oranların aşağıdaki faktörlerle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir: 50 yaş üzeri olmak, eşzamanlı bir prosedür olarak mitral kapak replasmanı, üçlü kapak replasmanı, fonksiyonel durum ve kardiyopulmoner bypass süresi [12]. Bizim çalışmamızda da 14 hastanın 11'inde ikili ve 1'inde üçlü kapak replasmanı yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda eksitus olan hastaların ortalama yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Triküspid pozisyonunda protez kapak seçimi için kesin kılavuzlar bulunmamakta ve bu

konuda literatürde tartışmalar devam etmektedir [13]. Bununla birlikte 65 yaş üzeri hastalarda genel olarak biyoprotezlerin uygun olduğu kabul edilmektedir [14]. Literatürde implante edilen mekanik ve biyoprotez kapakların avantajları ve dezavantajları konusunda çeşitli sonuçlar bildirilmektedir. Garatti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mekanik ve biyolojik protezler sağ kalım açısından karşılaştırılmış ve protez türünün erken ve geç dönem sağ kalımı etkilemediği saptanmıştır [15]. Aynı şekilde Rizzoli ve ark. tarafından yapılan çalışmada da mekanik ve biyolojik protez takılan hastalar arasında erken ve geç sağ kalım veya redo operasyon oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır [12]. Çalışmaların çoğunda mekanik ve biyoprotezik kapaklar arasında hemodinamik parametreler, erken ve geç komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır [16, 17]. Bu çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımız ile benzerdir. Bizim çalışmamızda da mekanik ve biyoprotez kapak takılan hastalar arasında sağ kalım ve postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sağ kalım verileri konusunda literatürde çalışmaların çoğunda fark saptanmaması, prostetik TVR için "altın standart" bulunmadığı görüşünü desteklemektedir. Bu nedenle biz de triküspid pozisyonda mekanik veya biyolojik protez seçiminin klinik yargıya, hastanın yaşına, kardiyak hastalığına, etiyolojiye ve yaşam tarzına göre her hasta için ayrı ayrı değerlendirme yapılarak gerçekleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Öncelikle hasta sayımız azdır, ancak bu durum bir sınırlılık olarak değerlendirildiğinde TVR operasyonlarının nadir yapılan operasyonlar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmamızın izlem süresi nispeten kısadır. Bununla birlikte izlem devam etmektedir.

Sonuç olarak; bizim deneyimimiz triküspid pozisyonda yerleştirilen protezin türünün postoperatif sonuçları etkilemediğini göstermektedir. Triküspid kapak replasmanında protez türü seçimi için henüz literatürde bir görüş birliği bulunmadığı göz önüne alındığında, bu konuda daha fazla hasta ile ve daha uzun dönem sonuçların yer aldığı randomize prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
2. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 2016;102:75-85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307020>
3. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and longterm management. *Circulation* 2009;119:1034-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>
4. Calafiore AM, Iacò AL, Romeo A, et al. Echocardiographic-based treatment of functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:308-313 <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.04.047>
5. Iscan ZH, Vural KM, Bahar I, Mavioglu L, Saritas A. What to expect after tricuspid valve replacement? Long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:296-300. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.05.003>
6. Ratnatunga CP, Edwards MB, Dore CJ, Taylor KM. Tricuspid valve replacement: UK heart valve registry mid-term results comparing mechanical and bioprosthesis prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1940-1947. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01183-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01183-7)
7. Van Nooten GJ, Caes F, Taeymans Y, et al. Tricuspid valve replacement ostoperative and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:672-679. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70098-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70098-6)
8. McGrath LB, Lavin LG, Bailey BM, Grunkemeier GL, Fernandez J, Laub GW. Tricuspid valve operations in 530 patients. Twenty-five-year assessment of early and late phase events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:124-133.
9. Kawachi Y, Tominaga R, Hisahara M, Nakashima A, Yasni H, Tokuna K. Excellent durability of the Hancock porcine bioprosthesis in the tricuspid position. A sixteen year follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1561-1566.
10. Kaplan M, Kut MS, Demirtas MM, Cimen S, Ozler A. Prosthetic replacement of tricuspid valve: bioprosthetic or mechanical. *Ann Thorac Surg* 2002;73:467-473. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03128-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03128-9)
11. Mangoni AA, DiSalvo TG, Vlahakes GJ, Polanczyk CA, Fifer MA. Outcome following isolated tricuspid valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:68-73. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00598-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00598-4)

12. Rizzoli G, Perini LD, Bottio T, Minutolo G, Thiene G, Casarotto D. Prosthetic replacement of the tricuspid valve: biological or mechanical? *Ann Thorac Surg* 1998;66:62-67. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01036-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01036-4)
13. Carrier M, Hebert Y, Pellerin M, et al. Tricuspid valve replacement: an analysis of 25 years of experience at a single center. *Ann Thorac Surg* 2003;75:47-50. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04162-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04162-0)
14. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.021>
15. Garatti A, Nano G, Bruschi G, et al. Twenty-five year outcomes of tricuspid valve replacement comparing mechanical and biologic prostheses. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1146-1153. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.12.031>
16. Kawano H, Oda T, Fukunaga S, et al. Tricuspid valve replacement with the St. Jude Medical valve: 19 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:565-569. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00570-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00570-4)
17. Akinosoglou K, Apostolakis E, Koutsogiannis N, Leivaditis V, Gogos CA. Right-sided infective endocarditis: surgical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:470-479. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs084>

Etik onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Obezite için laparoskopik sleeve gastrektomi'nin 4 yıllık uzun dönem metabolik, ghrelin seviyesi ve komorbidite değişimi üzerine etkileri ve sonuçları

Effects and results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity on 4-year long-term metabolic, ghrelin level and comorbidity change

Onur Kılıç, Onur Birsen, Aslı Mete

Gönderilme tarihi: 03.08.2019

Kabul tarihi: 02.01.2020

Özet

Amaç: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi'nin (LSG) orta ve uzun dönem etkilerini, pre-op ve post-op uzun dönem (4 yıl) ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması, hastaların LSG sonrası uzun dönemde tekrar kilo alıp almadıkları, obeziteye eşlik eden komorbiditelerin değişimini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda morbid obezite tanısı ile cerrahi için seçilen, işlem öncesi ghrelin düzeylerine bakılan toplam 34 hastada, Ocak 2009 ve Aralık 2011 tarihleri arasında obezite tedavisi olarak LSG uygulandı. Hastaların ameliyattan sonra 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve daha sonrasında yıllık kontrolleri yapıldı. En sonunda, post-op 4. yılda hastalarla iletişim kurulup son kontrol ve tetkikleri için çağrıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan 34 hastanın pre-op ağırlık ortalaması 132,93±19,25 kg iken, post-op 4. yıl 83±13,90 kg oldu. Ameliyat esnasında ortalama BMI: 49,8±7,3 kg/m² idi. LSG ameliyatı sonrası 4. yıl sonunda BMI: 29,18±5,6 kg/m² olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda pre-op ghrelin değeri 672±143 pg/ml iken, post-op 4.yıl ghrelin değeri 164±43 pg/ml oldu. Pre-op ve post-op 4. yıl değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışma grubundaki hiçbir hastada, majör komplikasyon ya da takip süresince mortalite izlenmedi.

Sonuç: LSG sonrası ghrelin düzeyi, midenin fundus ve gövdesinin rezeksiyonu nedeniyle azaltılarak karbonhidrat ve yağ tüketimini düşürür. LSG ile obezite tedavisi Tip 2 DM ve HT gibi komorbiditelerin semptomlarını azaltarak hastaların sağlık durumları üzerinde doğrudan yararlı etkiye sahiptir. Elde ettiğimiz verilere göre, LSG morbid obezitenin tedavisinde emniyetli ve etkin bir yöntemdir, uzun dönemli olumlu metabolik etkilere sahiptir, yaşam kalitesi ve konforunu artırıcı bir prosedürdür.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik sleeve gastrektomi, morbid obezite, ghrelin, komorbidite.

Kılıç O, Mete A, Birsen O. Obezite için laparoskopik sleeve gastrektomi'nin 4 yıllık uzun dönem metabolik, ghrelin seviyesi ve komorbidite değişimi üzerine etkileri ve sonuçları. Pam Med J 2020;13:193-198.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate the moderate and long-term effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG), the comparison of pre-op and post-op long-term (4 years) ghrelin levels, whether patients have gained weight again after LSG or not, and the change of the comorbidities accompanying obesity.

Material and methods: LSG was administered as an obesity treatment between January 2009 and December 2011 in a total of 34 patients selected for surgery with the diagnosis of morbid obesity, whose pre-treatment ghrelin levels were measured, at Pamukkale University Department of General Surgery. 1st month, 3rd month, 6th month, 12th month and then annual controls of the patients after the surgery were conducted. Finally, patients were contacted in the post-op 4th year and they were called for their final control and examinations.

Results: The mean pre-op weight of the 34 patients included in the study was 132.93±19.25 kg, whereas the mean weight in the post-op 4th year was 83±13.90 kg. During the surgery, mean BMI: was 49.8±7.3 kg/m². At the end of 4th year after the LSG surgery, BMI: was found as 29.18±5.6 kg/m². While the pre-op ghrelin value of the patients included in the study was 672±143 pg/ml, their post-op 4th year ghrelin value became 164±43 pg/ml. The difference between the pre-op and post-op 4th year was statistically significant. None of the patients in the study group had any major complications or mortality during follow-up.

Conclusions: The ghrelin level after LSG gradually reduces the carbohydrate and fat consumption due to the resection of the fundus and the body of the stomach. Obesity therapy with LSG has a direct beneficial effect on the health status of the patients by reducing the symptoms of the comorbidities such as Type 2 DM and HT.

Onur Kılıç, Op. Dr. Department of General Surgery, Alsancak Nevval Salih İş Gören City Hospital, İZMİR, e-mail: onurkiloc3506@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6833-6462) (Responsible Author)

Onur Birsen, Assoc. Prof. Department of General Surgery, Pamukkale University Hospital and Faculty of Medicine, DENİZLİ, e-mail: birsenonur@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6064-5693)

Aslı Mete, Assis. Prof. Department of Anesthesia and Reanimation, Pamukkale University Hospital and Faculty of Medicine, DENİZLİ, e-mail: aslimete22@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5621-7407)

According to the findings, LSG is a safe and effective method in the treatment of morbid obesity, has long-term positive metabolic effects, and is a procedure that increases the quality of life and comfort.

Key words: Laparoscopic sleeve gastrectomy, morbid obesity, ghrelin, comorbidity.

Kılıç O, Mete A, Birsen O. Effects and results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity on 4-year long-term metabolic, ghrelin level and comorbidity change. Pam Tıp Derg 2020;13:193-198.

Giriş

Obezite, dünya çapında bir salgın hastalıktır ve ABD’de yetişkin nüfusun %36’sını, pediatrik popülasyonun %17’sini etkiler [1]. Obezite aşırı miktarda vücut yağı olarak tanımlanabilir [2]. Obezitenin klinik yönetimi karmaşık ve sıklıkla başarısızdır. Fazla kilolu veya obez olmak, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi, kronik ağrı ve bazı kanserler dahil birçok komorbidite için bir risk faktörüdür [3]. Morbid obezite için cerrahi tedavi, laparoskopinin ortaya çıkmasından bu yana önemli bir gelişime tanık oldu. Morbid obeziteyi tedavi etmek için bol miktarda varyasyona sahip birçok operasyon halihazırda seçilecek yöntem olarak savunulmaktadır. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), başlangıçta kesin bariatrik müdahaleyi bekleyen süper obez hastalar için köprüleme prosedürü olarak tasarlanmıştır. İlerleyen zamanlarda, umut vaat eden erken sonuçlardan sonra, sleeve gastrektomi, morbid obezite için potansiyel tekli ve nihai tedavi olarak farklı yazarlar tarafından önerildi [4-6].

Gastrointestinal peptid hormonu girelin, 1999 yılında büyüme hormonu sekretagog reseptörünün endojen ligandı olarak keşfedilmiştir [7]. Girelin, büyüme hormonu salınımı, iştahın uyarılması ve yağ birikimi gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Girelin tokluk sinyalini ileten tek periferik hormondur [8]. Artan kanıtlar, sistemik enerji metabolizmasının düzenlenmesinin ötesine geçen hormon için daha karmaşık ve nüanslı rolleri desteklemektedir. Son yıllarda girelinin, öğrenme ve hafıza, bağırsak motilitesi ve mide asidi salgısı, uyku/uyanma ritmi, ödül arama davranışı, tat hissi ve glikoz metabolizması gibi farklı alanlarda bol miktarda merkezi ve periferik etkileri olduğu bulunmuştur [7].

Aşırı kilolu veya obez hastalarda kilo kaybı, prediyabetli veya glikoz toleransı bozulmuş bireylerde diyabetin başlamasını geciktirebilir veya önleyebilir ve Tip2 DM’li hastalarda kan

şekeri kontrolünü önemli ölçüde artırabilir [9, 10].

Laparoskopik sleeve gastrektomi, kilo kaybı oranından bağımsız olarak postoperatif ilk günden itibaren kan glukoz homeostazı üzerine olumlu etki göstermektedir [11]. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarında yapılan çalışmalar LSG’nin insülin sekresyonunun ilk fazını ve insülin sensitivitesini postoperatif erken dönemde iyileştirdiğini göstermektedir [12].

Çalışmamızda amacımız, kliniğimizde sıkça yapılan LSG’nin orta ve uzun dönem etkilerini, pre-op ve post-op uzun dönem (en az 3 yıl) girelin düzeylerinin karşılaştırılması, hastaların LSG sonrası uzun dönemde tekrar kilo alıp almadıkları, obeziteye eşlik eden komorbiditelerin değişimini araştırmaktır.

Metod

Çalışma dizaynı ve hasta seçimi

Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda morbid obezite tanısı ile cerrahi için seçilen, işlem öncesi girelin düzeylerine bakılan toplam 34 hastada, Ocak 2009 ve Aralık 2011 arasında dönemde obezite tedavisi olarak LSG uygulandı. Bariatrik cerrahi için dahil etme kriterleri olarak 1991 NIH kılavuzları kullanıldı. Tüm hastalar multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirildi. Çalışmamızda ameliyatsız zayıflayan hastaların genel cerrahi polikliniğine başvurusu bulunmadığı için incelenmesi yapılamadı. Kliniğimizde kilo kaybı operasyonu olarak tecrübelerimize dayanarak LSG uygun yöntem olarak belirlenmiştir. Sonuçta çalışma kapsamına alınan tüm hastalar LSG’den beklenen faydayı gördü.

Hastaların ameliyattan sonra 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve daha sonrasında yıllık kontrolleri toplam 4 yıl boyunca yapıldı. Şikayetleri olduğunda ise hemen kontrole çağrıldı.

Gereç ve yöntem

Hastalara işlem öncesi obezite nedeni olabilecek ve obeziteye eşlik edebilecek hastalıklara yönelik sorgulama yapıldı. Operasyon öncesi tüm hastalardan medikal tedavi yöntemleri, diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri ile zayıflamak için en az altı ay süre ile profesyonel yardım almaları istendi. Bu yöntemler ile kilo veremeyenler NIH'in belirlediği endikasyonlara göre LSG bariatrik cerrahi yöntemi, tüm risk ve komplikasyonları anlatılarak önerildi. İlaç ya da alkol bağımlılığı, psikotik bozukluğu olan hastalara cerrahi tedavi önerilmedi.

Hastaların operasyon öncesi boy/kilo değerleri kaydedildi. Çalışmamızda bulunan 34 hastanın pre-op BMI: $49,8 \pm 7,3$ kg/m² (35-67 kg/m² aralığında) bulundu. Çalışma popülasyonunun demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Cerrahi öncesi hastalara rutin biyokimyasal tetkikler, hemogram, tiroid fonksiyon testleri yapıldı. PA AC grafisi çekildi, hastalar endokrinoloji ve metabolizma uzmanı ile değerlendirildi. Dekametazon yükleme testi yapıldı. Daha sonra Kardiyolojik değerlendirme ile EKG ve ekokardiyografi, Göğüs Hastalıkları konsültasyonu, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları tetkiki, gerekli görüldüğünde ise polisomnografi yapıldı. Rutin olarak özefagogastroskopik inceleme yapıldı. Ameliyat öncesi gece saat 24:00'de enoxaparine sc uygulandı.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

n	34
Cinsiyet (k/e)	23/11
Yaş, ort±ss, (yıl)	35,9±9,54
BMI, ort±ss, (kg/m ²)	49,8±7,3
Ağırlık, ort±ss, (kg)	132,93±19,25
Preoperatif komorbidite	
HT, n (%)	8 (23,6)
Tip 2 DM, n (%)	9 (26,4)

Cerrahi teknik

LSG standart bir şekilde gerçekleştirildi. Darlık oluşmaması için 32-Fr buji kullanılarak üç adet kalın doku (Echelon, Ethicon Endosurgery ya da EndoGIA, Covidien yeşil 60 mm, 2,5 mm, ABD), üç ya da dört adet orta kalın doku (Echelon, Ethicon Endosurgery gold 60 mm, 1,8

mm, ABD) stapler kartuşu yardımı ile antrumdan mide his açısına kadar vertikal hatta transekte edildi.

Stapler hattını güçlendirici olarak peristrip dry, seamguard ya da duet kartuş kullanıldı. Stapler hattında kanayan noktalara orta boy hemoklip uygulandı. Postoperatif 1. gün anastomoz kaçağı ve darlık değerlendirmesi için floroskopi altında, iyonik oral kontrast madde olan diatrizoate ile özefagogastrik inceleme yapıldı. Hastalar ameliyat sonrası ilk haftada berrak sıvı gıdaları, ikinci haftada sıvı gıdaları, üçüncü haftada püre haline getirilmiş gıdaları, dördüncü haftada katı gıdaları tüketti.

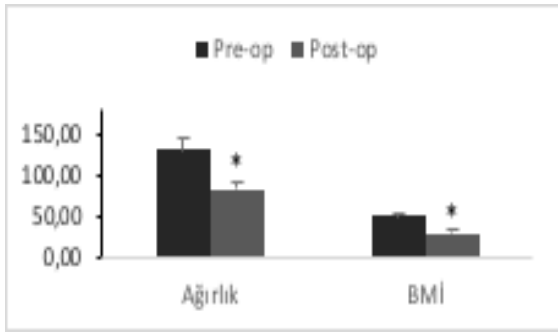
Girelin testi

Tüm hastaların plazma girelin değerleri elisa yöntemi ile ölçülüp, not edildi. Buna göre çalışma kapsamına alınan hastaların pre-op girelin değeri ortalama 672 ± 143 pg/ml bulundu.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi ve Mcnemar Testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç olarak, Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında, seçilen 34 hastaya morbid obezite tanısıyla LSG yapılmıştı. Çalışma kapsamına alınan hastalara ait tüm veriler yazarlar tarafından toplandı. Hastaların ortalama yaş $35,9 \pm 9,54$ yıl (25-50 yıl aralığında), 23'ü (%79,3) kadın, 11'si (%20,7) erkekti. 34 hastanın pre-op ağırlık ortalaması $132,93 \pm 19,25$ kg iken, post-op 4. yıl $83 \pm 13,90$ kg oldu. Ameliyat esnasında ortalama BMI: $49,8 \pm 7,3$ kg/m² idi. LSG ameliyatı olmuş 34 hastanın 4 yıl sonunda BMI: $29,18 \pm 5,6$ kg/m² olarak bulundu ($p=0,001$). Erkek ve kadın hastalar arasında yaş, ağırlık ve BMI değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 1).



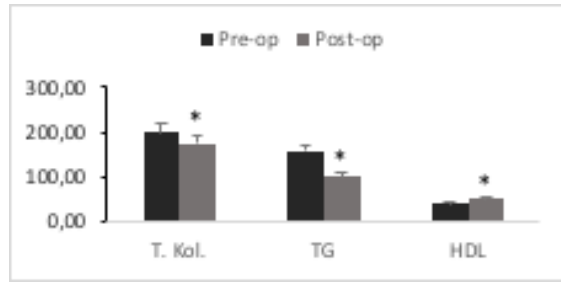
* $p=0,001$

Şekil 1. Pre-op ve post-op 4. yıl ağırlık ve BMI değerleri

Çalışma kapsamına alınan 34 hastadan 9'u (%26,4) Tip 2 DM olup, 5 hasta insülin, 4 hasta ise OAD tedavisi almaktaydı. LSG sonrası 4. yıl takiplerinde; operasyon öncesi OAD kullanan 4 hastanın tamamı (%100) OAD'yi, insülin kullanan 5 hastanın 4'ü (%80) insülini bıraktı. Hastaların pre-op kan glukoz ortalama değeri $111,33\pm 22,44$ mg/dL idi. 4. yıl kan glukoz ortalama değeri $94,58\pm 36,04$ mg/dL bulundu ($p=0,0001$). Ameliyat öncesi diyabet ilacı kullanmadığı halde, post-op 4. yılda diyabet ilacı kullanımına başlayan hasta yoktu.

34 hastadan 8'u (%23,6) pre-op, HT tanısı ile takip edilmekteydi. HT'si bulunan hastaların 4'ü kombine 4'ü tekli medikal tedavi almaktaydı. LSG sonrası 4. yıl takiplerinde; operasyon öncesi antihipertansif ilaç kullanan 8 hastadan 4'ü (%57,1) ilacı bıraktı. Ameliyat öncesi antihipertansif ilaç kullanmadığı halde, post-op 4. yılda antihipertansif ilaç kullanımına başlayan hasta yoktu.

Şekil 2'de gösterildiği gibi, çalışmadaki 34 hastanın pre-op trigliserid düzeyi $157,5\pm 78,6$ mg/dL iken; post-op 4. yıl trigliserid düzeyi $100,6\pm 46,3$ mg/dL bulundu ($p=0,002$). Hastaların pre-op total kolesterol değeri $200,51\pm 53,31$ mg/dL iken, post-op 4. yıl $176,29\pm 45,43$ mg/dL olarak ölçüldü ($p=0,002$). 34 hastanın pre-op HDL değeri $42\pm 8,4$ mg/dL iken, post-op 4. yıl $53,5\pm 16,9$ mg/dL olarak ölçüldü ($p=0,002$).



* $p=0,002$

Şekil 2. Pre-op ve post-op 4. yıl T. kolesterol, Trigliserid ve HDL değerleri.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda pre-op girelin değeri 672 ± 143 pg/ml iken, post-op 4.yıl girelin değeri 164 ± 43 pg/ml olarak ölçülerek istatistiksel anlamlı ($p=0,001$) düşüş gösterdi.

Çalışma grubundaki hiçbir hastada, majör komplikasyon ya da takip süresince mortalite izlenmedi.

Tartışma

Sleeve gastrektomi, başlangıçta, duodenal switch ile biliopankreatik diversiyonun bir parçası olarak Hess ve Hess tarafından 1999'da tanımlanmıştır [13]. Almogly ve ark. 2004'te, sadece laparoskopik sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda faydalı sonuçları bildirdiler [14]. Bu gözlem, dünya çapında laparoskopik sleeve gastrektominin 2003'te neredeyse 0 iken 2008'de %4 ila %7'ye ve 2012'de %27'den fazla bir artışına neden oldu [15].

Bariatrik cerrahiden sonra kalıcı kilo kaybı, bariatrik cerrahide önemli bir hedeftir ve genellikle prosedürlerin başarısının ölçüldüğü en önemli sonuç parametresidir. Çalışmamızın 4 senelik uzun dönem takipleri sonucunda, hastalarımıza ait BMI değerlerinin ortalama 49,8'den 29,18'e düştüğünü bulduk. Çıkan bu sonuç daha önce bu konuda yapılmış çalışmalara uygun gözükmektedir [4,16].

Bununla birlikte, bariatrik topluluğun laparoskopik sleeve gastrektominin uzun süreli etkinliği üzerine deneyimi hala yetersizdir. Çoğu yazar ikinci ve üçüncü yıla kadar sürekli kilo kaybı bildirmektedir. Bu süreden sonra, bazı hastalar kilo alıyor gözükmektedir. Bununla beraber, sadece birkaç rapor, 5 yılı aşkın verileri vermektedir [17]. Gadiot ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan 8 yıla kadar LSG etkileri ve

sonuçlarını değerlendiren çalışmaya göre, obezite ile ilişkili birtakım komorbidite, LSG'den 5 yıl sonra iyileşmiştir [18].

Çalışma kapsamına aldığımız hastaların metabolik parametrelerindeki düzelmeler çalışmanın amacını destekleyici bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarımızın genelinde yaklaşık %12'lik bir düşüş göstermiştir. Trigliserid düzeyleri ise yaklaşık %30 civarı bir düşüş göstermiş ve HDL değerleri de %25 yükselme göstermiştir. 4 yıllık takip sonucunda elde ettiğimiz veriler, hastaların kilo kaybından kaynaklı gördüğü faydaların yanında metabolik olarak da ciddi yarar gördüğünü düşündürmektedir.

Çalışmamızda, LSG, tüm hastalarda Tip 2 DM'nin düzelmesine neden oldu. 4. yıl sonunda tip 2 DM olan hastaların %88'inde tam bir remisyona sağlandı. Benzer prospektif çalışmalarda, Lee ve ark. [19] ve Abbadini ve ark. [20] LSG'den sonraki 12. ayda, sırasıyla %50 ve %88,8'lik remisyona oranları bildirmiştir. Aynı şekilde HT tanısı ile takipli hastalarımızda 4 yıllık takip sonuçlarına göre, %57,6 oranında bir remisyona sağlandı. Sarkhosh ve ark. 2012 yılında yayınladığı, LSG ameliyatı yapılmış olan 33 çalışma ve 3997 hasta içeren derlemesinde çalışmamıza oldukça benzer şekilde HT'si olan hastalarda remisyona oranı %58 bulunmuştur [21].

Bunun yanında, değişik tipteki bariatrik cerrahilerin girelin düzeylerine etkisi, çelişkili sonuçlar veren çok sayıda çalışmada analiz edilmiştir [22-24]. Ayrıca, LSG uygulanan olgularda yapılan bir çalışmada, girelin düzeyleri 12 ay sonra belirgin bir şekilde azalmış ve daha sonra birkaç yıl daha kalıcı olmuştur [25]. Çalışmamızda elde ettiğimiz post-op 4. yıl sonundaki girelin düzeyindeki düşüş Bohdjalian ve ark. elde ettiği sonuca uymaktadır. Bu düşüşün muhtemel nedeni girelin üretiminin baskın bölgesi olan gastrik fundusun LSG ile rezeksiyonudur. Girelin düzeyindeki bu düşüş glikoz homeostazının iyileştirilmesinde rol oynuyor gözükmektedir.

Diğer yazarların görüşleri ve kendi gözlemlerimize göre, metabolik parametrelerin iyileştirilmesinin, LSG prosedürünün bir sonucu değil, kilo kaybının sonucu olduğu kanısına varıyoruz. LSG sonrası girelin düzeyi, midenin fundus ve gövdesinin rezeksiyonu nedeniyle

azaltılarak karbonhidrat ve yağ tüketimini düşürür. LSG ile obezite tedavisi Tip 2 DM ve HT gibi komorbiditelerin semptomlarını azaltarak hastaların sağlık durumları üzerinde doğrudan yararlı etkiye sahiptir.

Elde ettiğimiz verilere göre, LSG morbid obezitenin tedavisinde emniyetli ve etkin bir yöntemdir, uzun dönemli olumlu metabolik etkilere sahiptir, yaşam kalitesi ve konforunu artırıcı bir prosedürdür, morbidite ve mortalitesinin çok düşük olması ile de güvenle uygulanabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ogden CL, Carroll M, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics; 2015;1-8.
2. Nakatani T, Kim HJ, Kaburagi Y, Yasuda K, Ezaki O. A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver: relationship to anti-obesity. *J Lipid Res* 2003;44:369-379. <https://doi.org/10.1194/jlr.M200289-JLR200>
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
4. Arias E, Martínez PR, Ka Ming Li V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes Surg* 2009;19:544-548. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9818-6>
5. Menenakos E, Stamou KM, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic sleeve gastrectomy performed with intent to treat morbid obesity: a prospective single-center study of 261 patients with a median follow-up of 1 year. *Obes Surg* 2010;20:276-282. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-9918-3>
6. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2007;17:962-969.
7. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab* 2015;4:437-460. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005>
8. Sato T, Ida T, Nakamura Y, Shiimura Y, Kangawa K, Kojima M. Physiological roles of ghrelin on obesity. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:405-413. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.10.002>

9. Eriksson J, Lindström J, Tuomilehto J. Potential for the prevention of type 2 diabetes. *British Medical Bulletin*. 2001;60:183-99.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
11. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010;20:50-55. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-0017-2>
12. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011;25:3540-3550. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1755-5>
13. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8:267-282. <https://doi.org/10.1381/096089298765554476>
14. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg* 2004;14:492-497 <https://doi.org/10.1381/096089204323013479>
15. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427-436. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0864-0>
16. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010;252:319-324. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e90b31>
17. Hodge A, Dowse G, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti K, Zimmet P. Incidence, increasing prevalence, and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:137-146.
18. Gadiot RP, Biter LU, van Mil S, Zengerink HF, Apers J, Mannaerts GH. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: 5 to 8-year results. *Obes Surg* 2017;27:59-63. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2235-8>
19. Lee WJ, Ser KH, Chong K, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for diabetes treatment in nonmorbidly obese patients: efficacy and change of insulin secretion. *Surgery* 2010;147:664-669. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.059>
20. Abbatini F, Capoccia D, Casella G, Coccia F, Leonetti F, Basso N. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:20-24. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.06.015>
21. Sarkhosh K, Birch DW, Shi X, Gill RS, Karmali S. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg* 2012;22:832-837. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0615-2>
22. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc* 2010;110:571-584. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.12.023>
23. Kotidis EV, Koliakos G, Papavramidis TS, Papavramidis ST. The effect of biliopancreatic diversion with pylorus-preserving sleeve gastrectomy and duodenal switch on fasting serum ghrelin, leptin and adiponectin levels: is there a hormonal contribution to the weight-reducing effect of this procedure? *Obes Surg* 2006;16:554-559. <https://doi.org/10.1381/096089206776944940>
24. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008;247:401-407. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318156f012>
25. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5 year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg* 2010;20:535-540. <https://doi.org/10.1007/s11695-009-0066-6>

Etik onayı: Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından yürütüldü ve çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 22.11.2014 tarih ve 2014/15 sayılı onay alındı.

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir. 9. Cerrahi Araştırma Kongresi'nde sunuldu.

Letrozole versus gonadotropins for ovulation induction in patients with endometriosis: a prospective randomized trial

Endometriozisli hastalarda ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak letrozol ve gonadotropinlerin karşılaştırılması: prospektif randomize çalışma

Tolga Atakul, S. Özlem Altinkaya, Gökalp Öner, Mahmut Tuncay Özgün, Yılmaz Şahin, Ercan Mustafa Aygen

Gönderilme tarihi: 02.04.2019

Kabul tarihi: 03.01.2020

Abstract

Purpose: This study aimed to compare the effects of letrozole and gonadotropins for ovulation induction in infertile patients with stage 1-2 endometriosis.

Materials and methods: Twenty patients who underwent diagnostic laparoscopy and histologically diagnosed stage 1-2 endometriosis were included in this prospective randomized study. Patients who planned to continue with timed sexual intercourse were randomized into two treatment groups including letrozole (n=10) or gonadotropins (n=10) for minimum three and maximum five treatment cycles.

Results: Ovulation occurred in 37/45 cycles (82.2%) in the letrozole group and 32/37 cycles (86.4%) in the gonadotropin group, without statistically significant difference ($p=0.590$). Total number of follicles was significantly higher in gonadotropin group on the day of hCG administration (2.33 ± 0.71 vs. 3.05 ± 0.91 , $p<0.001$). Clinical pregnancy rates both per completed cycles and per patients were similar between two groups (8.1% vs. 9.4%, $p=0.850$ and 30% vs. 30%, $p=1.000$; respectively).

Conclusions: Letrozole is well tolerated and cost effective ovulation induction agent in patients with endometriosis and effects of letrozole for ovulation induction were comparable to gonadotropins.

Key words: Letrozole, gonadotropin, endometriosis.

Atakul T, Altinkaya SÖ, Öner G, Özgün MT, Şahin Y, Aygen EM. Letrozole versus gonadotropins for ovulation induction in patients with endometriosis: a prospective randomized trial. Pam Med J 2020;13:199-206.

Özet

Amaç: Bu çalışmada letrozol ve gonadotropinlerin evre 1-2 endometriozisli infertil hastalarda ovülasyon indüksiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Prospektif randomize olarak dizayn edilen çalışmaya tanışal laparoskopisi yapılan ve histolojik olarak tanı konulan evre 1-2 endometriozisli 20 hasta dahil edildi. Zamanlanmış cinsel ilişki ile devam etmeyi planlayan hastalar, en az üç en fazla beş ovulasyon indüksiyonu döngüsü için letrozol (n=10) veya gonadotropinler (n=10) olmak üzere iki tedavi grubuna ardışık olarak randomize edildi.

Bulgular: Ovulasyon, letrozol grubunda %82,2 (37/45 siklus) ve gonadotropin grubunda %86,4 (32/37 siklus) oranlarında gerçekleşti. İki grup arasında ovulasyon oranları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,590$). hCG uygulamasının yapıldığı gün gonadotropin grubunda toplam folikül sayısı anlamlı olarak yüksekti ($2,33\pm 0,71$ ve $3,05\pm 0,91$, $p<0,001$). Klinik gebelik oranları hem tamamlanmış siklus başına hem de hasta başına iki grup arasında benzerdi (sırasıyla siklus başına %8,1 ve %9,4 $p=0,850$ ve hasta başına %30 ve %30, $p=1,000$).

Sonuç: Letrozol iyi tolere edilebilen bir ovulasyon indüksiyonu ajanıdır. Evre 1-2 endometriozisli hastalarda letrozolün ovülasyon indüksiyonu üzerindeki etkileri gonadotropinlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Letrozol, gonadotropin, endometriozis.

Atakul T, Altinkaya SÖ, Öner G, Özgün MT, Şahin Y, Aygen EM. Endometriozisli hastalarda ovulasyon indüksiyonu ajanı olarak letrozol ve gonadotropinlerin karşılaştırılması: prospektif randomize çalışma. Pam Tıp Derg 2020;13:199-206.

Tolga Atakul, Assistant Prof. Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, AYDIN, e-mail: atakultolga@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-0219-000X)

S.Özlem Altinkaya, Associate Prof. Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, AYDIN, e-mail: altinkayaozlem@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0991-7443) (Responsible Author)

Gökalp Öner, Assoc. Prof. Kayseri Magnet Hospital, KAYSERİ, e-mail: onerg@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-6270-4340)

Mahmut Tuncay Özgün, Prof. Dr. Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, KAYSERİ, e-mail: mtozgun@erciyes.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4946-2268)

Yılmaz Şahin, Prof. Dr. Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, KAYSERİ, e-mail: ysahin@erciyes.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3415-8151)

Ercan Mustafa Aygen, Prof. Dr. Erciyes University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, KAYSERİ, e-mail: aygene@erciyes.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8677-0940)

Introduction

Endometriosis is defined as presence of endometrial tissue outside the uterine cavity and is found predominately attached to sites within the peritoneal cavity [1]. The gold standard test to diagnose endometriosis is the direct visualisation of classical or subtle lesions at laparoscopy or laparotomy [2]. It affects approximately 10% of women, with peak incidence between 30 and 45 years of age [3, 4]. Although women may be asymptomatic, most women typically present with pelvic pain, infertility or an adnexal mass [5]. Infertility is associated with this condition and in severe cases is usually due to damage to the tubes and ovaries by inflammation and scar tissue. Distorted pelvic anatomy, altered peritoneal function, altered hormonal and cell mediated function, endocrine and/or ovulatory abnormalities, impaired implantation, oocyte and embryo quality and abnormal uterotubal transport are all mechanisms that have been proved to decrease fecundity in women with endometriosis [5]. Current treatments available for endometriosis include surgery and medical therapy, or both [6]. Infertility medications are specifically used for ovulation induction or for controlled ovarian hyperstimulation with assisted reproductive technology [5, 7].

Letrozole is used for the treatment of endometriosis by suppressing estrogen production locally and systematically [8]. Aromatase inhibitors (AIs) are a promising therapeutic option that may be helpful for the management of endometriosis-associated pain in combination therapy with progestins [9]. Letrozole is also used for ovarian stimulation by blocking estrogen production by inhibiting aromatization would release the hypothalamic–pituitary axis from estrogenic negative feedback [10]. Third-generation AIs, especially letrozole, have challenged clomiphene citrate as an ovulation-induction agent in patients with polycystic ovary syndrome and in cases of unexplained infertility. However, few studies are available regarding the use of AIs to treat endometriosis-associated infertility [11]. Moreover, gonadotropins are associated with higher risk for ovarian hyperstimulation syndrome and multipl gestations [12].

There are few studies have yet compared the effects of letrozole and gonadotropins in infertile patients with endometriosis. The aim of

this prospective randomized trial is to compare the efficacy of letrozole to gonadotropins for ovulation induction in infertile women with endometriosis.

Materials and methods

Ethical Committee and Institutional Review Board approval was obtained from Erciyes University Faculty of Medicine, where the study was conducted. Written informed consents were taken from all participants.

This is a prospective randomized trial that included twenty couples in which the women were 20-35 years old and who sought care for unexplained infertility accepted in our institution from June 2007 to June 2009. All couples had a standard infertility evaluation that included a semen analysis, evaluation of tubal patency either by hysterosalpingogram (HSG) or laparoscopy, and a baseline transvaginal ultrasonogram. A baseline hormonal profile that included FSH, LH, TSH, and PRL in the early follicular phase was measured. All men had to have a normal semen analysis according to World Health Organization (WHO) criteria [13]. Midluteal phase serum progesterone was at least 5 ng/mL. Couples with any type of endocrine abnormalities were excluded from the study. In addition women were excluded if they had early follicular, day 3 FSH levels exceeding 12 IU/L. Among 400 women 35 were diagnosed unexplained infertility and underwent diagnostic laparoscopy. 20 of them were laparoscopic diagnosed stage 1-2 endometriosis (Figure 1). American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis scoring system was used for staging the endometriosis [14]. Biopsies were taken from the suspicious areas. Histopathological confirmation of the laparoscopic impression was performed for the diagnosis of endometriosis in all patients.

Patients who were diagnosed stage 1-2 endometriosis and were planned to continue with timed sexual intercourse were consecutively randomized into two treatment groups for minimum 3 and maximum 5 treatment cycles. Patients in group 1 received a daily dose of letrozole (Femara; Novartis, Basel, Switzerland) orally 2.5 mg on days 3-7 of their cycle. Patients in group 2 received recombinant FSH (Gonal-F; Sereno, Bari, Italy or Puregon; Schering Plough, Oss, Netherlands) beginning

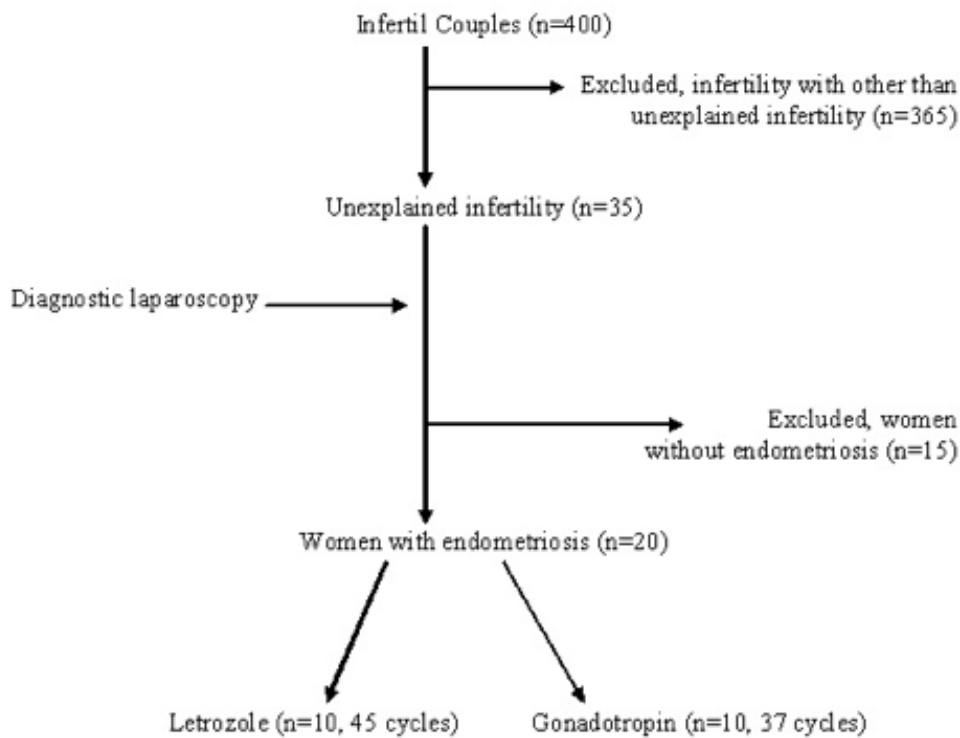


Figure 1. Flowchart of the study protocol.

on day 3 of their menstrual cycle. The starting dose of gonadotropins was 75 IU every day and was continued according to the response of ovarian follicles. All patients underwent a baseline ultrasonographic examination on day 3 of the menstrual cycle and subsequently on day 10. Thereafter, patients had serial sonographic evaluations according to the discretion of the examiner. When the mean diameter of at least one follicle had reached 18 mm, an IM injection of 10,000 IU of hCG (Pregnyl; Schering Plough, Oss, Netherlands) was administered to trigger ovulation. E2 levels on the day of hCG administration was measured in both groups. The endometrial thickness was measured the same day at its greatest diameter perpendicular to the midsagittal plane at the fundal region of the uterus. Then timed sexual intercourse was proposed 36 hours after hCG injection. Serum hCG was determined 1 week later in the absence of menstruation. Fetal cardiac pulse was determined by ultrasonography at 6-7 weeks of gestation for diagnosis of clinical pregnancy.

For statistical analysis a commercially available statistical package SPSS version 13.0 (SPSS, Chicago, IL) was used. Means were

analyzed using a Student's t-test. Otherwise a Mann Whitney U test was used. To evaluate differences between proportions, Chi-square test was used. Results are expressed as mean \pm SD unless otherwise indicated. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Comparison of the characteristics in the two treatment groups are shown in Table I. There were no differences between the two groups in age, body mass index (BMI), duration of infertility, day 3 FSH, LH, E2, TSH, PRL, free testosterone, and day 21 progesteron levels.

Total number of follicles >14 mm and >18 mm were significantly higher in gonadotropin group than letrozole group on the day of hCG administration ($p<0.001$ and $p=0.022$, respectively). There was no statistically significant difference in pretreatment endometrial thickness between the two groups ($p=0.053$). The endometrial thickness on the day of hCG administration in letrozole group was observed significantly thinner compared to the gonadotropin group (8.09 ± 1.29 mm vs. 9.53 ± 1.73 mm, $p<0.001$). Ovulation occurred

in 37/45 cycles (82.2%) in letrozole group and 32/37 cycles (86.4%) in gonadotropin group without significant difference between both groups ($p=0.590$). Serum E₂ concentrations on the day of hCG administration were significantly higher in gonadotropin group than letrozole group (156.09 ± 116.80 pg/ml vs. 303.68 ± 181.24 pg/ml, $p<0.001$). Clinical pregnancy rates were similar per completed cycles were 3/45 (8.1%) in letrozole group and 3/37 (9.4%) in gonadotropin group ($p=0.850$). Clinical pregnancy rates per

patients were also similar between the groups (30% vs. 30%, $p=1.000$). Clinical pregnancy was defined as determining the fetal heart beat at 6- 7 weeks gestational age. There was only one first trimester abortion in gonadotropin group. There was no difference in take home baby rate between two groups (30% vs. 20%, $p=0.601$). There were no twin pregnancies in both groups (Table II). None of the treatment cycles resulted in moderate or severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

Table I. Comparison of characteristics in letrozole and gonadotropin groups.

	Group 1 (Letrozole group, n=10)	Group 2 (Gonadotropin group, n=10)	p
Number of cycles	45	37	0.593
Age (y)	26 \pm 3.43	28.3 \pm 4.47	0.212
BMI (kg/m ²)	22.66 \pm 2.16	23.8 \pm 3.23	0.360
Duration of infertility (y)	5.5 \pm 1.90	7.7 \pm 4.19	0.144
Day 3 FSH (mIU/ml)	6.26 \pm 1.68	5.99 \pm 1.57	0.712
Day 3 LH (mIU/ml)	3.94 \pm 0.74	3.19 \pm 1.26	0.124
Day 3 E ₂ (pg/ml)	51.72 \pm 15.27	42 \pm 10.16	0.142
Day 3 TSH (μ g/ml)	1.99 \pm 0.48	1.60 \pm 0.57	0.114
Day 3 PRL (ng/ml)	8.60 \pm 2,03	10.65 \pm 3.64	0.142
Day 3 free testosterone (pg/ml)	1.77 \pm 0.81	1.81 \pm 0.56	0.913
Day 21 Progesteron (ng/ml)	10.41 \pm 3.19	13.77 \pm 8.34	0.312

BMI= body mass index; FSH= follicle-stimulating hormone; LH= luteinizing hormone; E₂= estradiol; TSH= thyroid stimulating hormone; PRL= Prolactin.

Table II. Outcomes in letrozole and gonadotropin groups.

	Group 1 (Letrozole group, n=10)	Group 2 (Gonadotropin group, n=10)	p
Total number of follicles	2.33 \pm 0.71	3.05 \pm 0.91	<0.001
Number of follicles > 14 mm on day of hCG injection	1.27 \pm 0.54	1.81 \pm 0.66	<0.001
Number of follicles > 18 mm on day of hCG injection	1.06 \pm 0.25	1.24 \pm 0.43	0.022
Pretreatment endometrial thickness	3.75 \pm 0.79	3.91 \pm 0.65	0.053
Endometrial thickness on day of hCG injection	8.09 \pm 1.29	9.53 \pm 1.73	<0.001
E ₂ levels on day of hCG injection	156.09 \pm 116.80	303.68 \pm 181.24	<0.001
Ovulation/ cycle	37/45 (82.2%)	32/37 (86.4%)	0.590
Pregnancy rate per cycle	3 (8.1%)	3 (9.4%)	0.850
Pregnancy rate per patient	3 (30%)	3 (30%)	1.000
Take home baby rate	3 (30%)	2 (%20)	0.601

hCG= human chorionic gonadotropin; E₂= estradiol.

Discussion

In the present study, patients with stage 1-2 endometriosis who have not any endocrinological and anatomic pathology were evaluated. Histopathological confirmation of the laparoscopic impression was performed for the diagnosis of endometriosis. Then, patients were randomized into letrozole and gonadotropin treatment groups consecutively for ovulation induction. Several studies report success with superovulation (SO) and intrauterine insemination (IUI) in the treatment of endometriosis associated infertility.

Endometriosis may affect fertility by various mechanisms, including distortion of pelvic anatomy from adhesions, intraperitoneal inflammation, which can decrease oocyte quality and/or oocyte-sperm interactions, abnormal tubal transport, and implantation defects [15]. There are inconsistent results in the literature for assisted reproductive technology (ART) results in women with endometriosis. GnRH agonists, progestins, danazol, gestrinone, ovulation suppressing agents (combined hormonal contraceptive preparations, dienogest), GnRH antagonists, anti-inflammatory agents, aromatase inhibitors, the levonorgestrel intrauterine device, selective progesterone receptor modulators are all on-label and off-label drugs used in the treatment of endometriosis [16]. Both medical and surgical treatments (presacral neurectomy, endometrioma excision) for pain associated with endometriosis are effective [17]. Whereas medical therapy is effective for relieving pain associated with endometriosis, there is no evidence that medical treatment of endometriosis improves fertility. In actuality, fertility is essentially eliminated during treatment because all medical treatments for endometriosis inhibit ovulation [5]. According to the recent literature, there is insufficient evidence to indicate that resection of endometriomas prior to IVF improves outcomes. In women with stage 3-4 endometriosis-associated infertility, conservative surgical therapy with laparoscopy or possible laparotomy (resection or ablation, rather than drainage) may be beneficial. For women with stage 3-4 endometriosis who fail to conceive following conservative surgery or because of advancing reproductive age, IVF-ET is an effective alternative. The benefit of laparoscopic treatment of minimal and mild

endometriosis is insufficient to recommend laparoscopy solely to increase the likelihood of pregnancy. In younger women (<35 years) with stage 1-2 endometriosis associated infertility, expectant management or SO/IUI (superovulation and IUI) can be considered as first line therapy [5, 18].

In stage 1-2 endometriosis, laparoscopic ablation of endometriotic implants has been associated with a small but significant improvement in live birth rates. Two randomized controlled studies [19-20] have evaluated effectiveness of laparoscopic surgery for stage 1-2 endometriosis associated with infertility, one of which showed benefit.

There are studies in the literature suggesting that SO/IUI may be a viable treatment option for women who had a surgical or histologic diagnosis of stage 1-2 endometriosis before further treatment options [21-24].

The potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis associated symptoms, mainly pain and infertility is an important issue. The early administration of letrozole in the follicular phase induces ovulation by releasing the hypothalamic-pituitary axis from estrogen negative feedback, thus increasing FSH secretion, stimulating ovarian follicular development. In addition, it increases follicular sensitivity to FSH by the accumulation of intraovarian androgens [25]. Studies have shown that letrozole may be superior to CC when comparing side effects, ovulation, and pregnancy rate in a general infertile population [26-27]. Therefore letrozole have challenged clomiphene citrate as an ovulation induction agent in patients with polycystic ovary syndrome as well as unexplained infertility. Among anovulatory patients with PCOS, letrozole has also been shown to induce ovulation and attain a 25% pregnancy rate [28]. However few studies are available with regard to letrozole use for ovulation induction in women with endometriosis associated infertility. There are two randomized controlled studies in the literature using letrozole as an ovulation induction agent in women with endometriosis associated infertility in non-IVF cycles. Alborzi et al. [29] evaluated 144 women using letrozole 2.5 mg/day vs. triptorelin 3.75 mg IM every month vs. no medication for two months after laparoscopic surgery with a 12 months follow-up. They found no differences

among the three groups with regard to pregnancy rate as well as disease recurrence rate. Abu Hashim et al. [30] compared letrozole/IUI and CC/IUI in stage 1-2 endometriosis with no pregnancy 6-12 months after laparoscopy. Their results suggested no significant differences between both groups for clinical pregnancy rate, cumulative pregnancy rate, and miscarriage or live birth rates. In the present study we compared the effects of letrozole and gonadotropins for ovulation induction in infertile patients with stage 1-2 endometriosis. A significant decrease in endometrial thickness on the day of hCG administration was observed in the letrozole group. However, it was adequate for implantation. Studies showed that letrozole is associated with a thinner endometrium [31]. This might be due to low dose E2 levels. In the present study, letrozole was associated with fewer developing and mature follicles; however, no statistically significant difference was observed regarding ovulation or clinical pregnancy rates between the two groups. Ovulation occurred in 37/45 cycles (82.2%) in letrozole group, which is comparable to that reported by Badawy et al. [32] who had an ovulatory rate of 62% for letrozole cycles. In other trials, Mitwally and Casper [33] had ovulatory rate of 75%, Al- Omari et al. [34] had an ovulatory rate of 87.5%, whereas Elnashar et al. [28] reported an ovulation rate of 54.6%. Pregnancy per cycle was achieved in 8.1% in group 1, which is comparable to 12.2% reported by Badawy et al. [32]; however, it is less than that reported by other investigators (25% and 27%) [28, 34]. The miscarriage rate was also similar in both of our groups.

To our knowledge, no studies have yet compared the effects of letrozole monotherapy to gonadotropins in patients with endometriosis. Only one study compared pregnancy rates for letrozole and gonadotropins in individuals who failed to conceive with clomiphene citrate in patients with PCOS associated anovulation, unexplained infertility, or mild male factor infertility [27]. In these individuals, side effects, average pregnancy rates per cycle for letrozole and gonadotropin treatments were equivalent. In our study pregnancy rates were similar. Additionally, because of low dose regimen there was not any multiple pregnancy and OHSS in gonadotropin.

Letrozole has significantly lower cost than gonadotropin for ovulation induction. However, data on cost per pregnancy is not definite when comparing letrozole to gonadotropins for ovulation induction. The decreased risk of multiple gestations associated with ovulation induction by letrozole when compared to treatment with gonadotropins has also superiority. In our study, medication costs with letrozole should be significantly less than that of gonadotropins per month of stimulation. Letrozole requires less ultrasound monitoring and possibly less blood assay measurements per cycle of treatment when compared to gonadotropins, which should also reduce treatment costs.

In conclusion, our findings suggest that letrozole and gonadotropins have comparable effect for ovulation induction and achieving pregnancy in patients with histologically documented endometriosis. Additionally, letrozole is well tolerated and cost effective treatment comparing gonadotropins. Because letrozole is taken orally, requires less monitoring than gonadotropins, and has less side effects, it may represent a reasonable alternative to gonadotropins. While prospective design may provide advantages, small sample size is a limitation. Further prospective studies with larger sample size are needed in the field.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction* 2016;152:R63. <https://dx.doi.org/10.1530/REP-16-0052>
2. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric* 2019;1-7. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>
3. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics&Gynecology Clinics of North America* 1997;24:235-258. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70302-8)
4. Guzick DS. Clinical epidemiology of endometriosis and infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:43-59.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:591-598.

6. Barbieri RL. Endometriosis 1990. Current treatment approaches. *Drugs* 1990;39:502-511. <https://doi.org/10.2165/00003495-199039040-00003>
7. Fisch P, Casper RF, Brown SE, et al. Unexplained infertility: evaluation of treatment with clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1989;51:828-833.
8. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;81:290-296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.029>
9. Committee Opinion No. 663: aromatase inhibitors in gynecologic practice. *Obstet Gynecol* 2016;127e170-174. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001484>
10. Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14:571-582. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn033>
11. Abu Hashim H. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health* 2014;6:671-680. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S34684>
12. Jacobs HS, Agrawal R. Complications of ovarian stimulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:565-579.
13. World Health Organization. Laboratory manual of the WHO for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. *Ann 1st Super Sanita* 2001;37:1-123.
14. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:817-821.
15. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015;42:87-101. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.10.005>
16. Quaas AM, Weedin EA, Hansen KR. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2015;103:612-625. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.006>
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:927-935. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012>
18. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-412. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det457>
19. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
20. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999;14:1332-1334.
21. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-1088.
22. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
23. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38:16-21.
24. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566-571.
25. Homburg R. Oral agents for ovulation induction-clomiphene citrate versus aromatase inhibitors. *Hum Fertil (Camb)* 2008;11:17-22. <https://dx.doi.org/10.1080/14647270701689670>
26. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1283>
27. Quintero RB, Urban R, Lathi RB, Westphal LM, Dahan MH. A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction, in subjects who failed to conceive with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2007;88:879-885. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.166>
28. Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85:511-513. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.016>

29. Alborzi S, Hamed B, Omidvar A, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:105-110. <https://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1599-6>
30. Abu Hashim H, El Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:338-345. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01346.x>
31. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozol (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002;78:55. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03524-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03524-0)
32. Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2008;89:1209-1212. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.010>
33. Mitwally FM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-309.
34. Al-Omari WR, Sulaiman W, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:289-291. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.010>

Ethics committee approval: Ethical Committee Board approval was obtained from Erciyes University Faculty of Medicine Drug Research Local Board (Date and Protocol number: 02.06.2009, 09/266).

Relationship between fibromyalgia clinical and laboratory parameters with obesity

Fibromyalji klinik ve laboratuvar parametreleri ile obezite ilişkisi

Hülya Deveci

Gönderilme tarihi: 17.11.2019

Kabul tarihi: 06.01.2020

Abstract

Purpose: Fibromyalgia syndrome (FMS) is a common disease characterized by diffuse pain. Obesity is also a common disease characterized by excessive fat accumulation in adipose tissue. Obese individuals are known to have more musculoskeletal pain than normal people. In this study, we aimed to evaluate the relationship between obesity and fibromyalgia clinical and laboratory parameters.

Materials and methods: The study included 50 FMS patients and 35 healthy control groups. FMS patients were divided into two subgroups according to their BMI: obese (BMI \geq 30) and non-obese (BMI<30). Clinical comparisons were made with Visual Analogue Scale (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ, Short Form-36 (SF-36), and Beck Depression Inventory (BDI). In addition, serum CRP, vitamin B12, folate, TSH levels were compared.

Results: BDI, SF-36 physical function score was significantly higher in the obese group compared to the non-obese and healthy control group ($p<0.001$). Paresthesia and restless sleep symptoms were also significantly higher in the obese group than the non-obese group ($p<0.05$). Serum vitamin B12 levels were significantly lower and serum CRP values were significantly higher in the obese FMS group than the non-obese FMS group ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively). There was no statistically significant difference between groups in terms of VAS, FIQ score, pain duration, tender point count, serum TSH and folate levels.

Conclusion: Obesity is thought to have an impact on the pathogenesis and prognosis of the disease in patients with FMS. The findings of our study partially support the FMS-obesity relationship in the literature. To clarify this relationship, prospective studies involving more patient groups and using better homogenized patients and control groups are needed.

Key words: Fibromyalgia, Obesity, Short Form-36, Beck Depression Inventory, Vitamin B12.

Deveci H. Fibromyalji klinik ve laboratuvar parametreleri ile obezite ilişkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:207-214

Özet

Amaç: Fibromyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Adipoz dokuda aşırı yağ birikimi ile karakterize olan obezite de sık görülen bir hastalıktır. Obez bireylerde normal kişilere göre daha fazla kas iskelet sistemi ağrıları olduğu bilinmektedir. Biz de bu çalışmamızda obezite ile fibromyalji klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya 50 FMS hastası ve 35 sağlıklı kontrol grubu alındı. FMS hastaları VKİ'lerine göre obez (VKİ \geq 30) ve non-obez (VKİ<30) olarak iki alt gruba ayrıldı. Gruplar arasında Vizual Analog Skalası (VAS), Fibromyalji Etki Anketi (FEA), Kısa Form-36 (KF-36), Beck Depresyon ölçeği (BDÖ) ile klinik olarak, serum CRP, vitamin B12, folat, TSH düzeyleri ile laboratuvar olarak karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: BDÖ, KF-36'nın fiziksel fonksiyon skoru obez grupta non-obez ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Parestezi ve dinlendirmeyen uyku semptomları da obez grupta non-obez gruptan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$). Obez FMS grupta serum vitamin B12 değerleri non-obez FMS gruptan anlamlı düzeyde düşük, serum CRP değerleri ise anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.05$). VAS, ağrı süresi, hassas nokta sayısı, FEA, TSH, folat düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Obezitenin, FMS'li hastalarda hastalığın patogenezi ve prognozuna etkisi olabileceği düşüncesi hakimdir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da kısmi olarak literatürdeki FMS-obezite ilişkisini destekler niteliktedir. Bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha geniş sayıda hasta gruplarını içeren ve daha iyi homojenize edilmiş hasta ve kontrol gruplarının kullanıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fibromyalji, obezite, kısa form-36, bekk depresyon ölçeği, vitamin B12.

Deveci H. Relationship between fibromyalgia clinical and laboratory parameters with obesity. Pam Med J 2020;13:207-214.

Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic pain syndrome characterized by diffuse pain, stiffness, fatigue, sleep disturbance, increased pain sensitivity to pressure, psychological comorbidities, and adversely affects quality of life [1]. FMS is a common syndrome with a worldwide prevalence of 2-7% [2]. Although the etiopathogenesis of FMS is not clearly understood yet, it is thought that impairments in the autonomic nervous system and neuroendocrine system, cytokines, genetic factors and environmental stress factors may play various roles in etiopathogenesis. However, the most accepted pathophysiological mechanism explained in recent years is the increased sensitivity of the central nervous system to pain [3]. FMS is more common in women than in men [4]. It has been shown that especially physically inactive individuals and obese patients have an increased risk of developing FMS [5]. FMS is often associated with severe functional impairment and disability, similar to other rheumatic disorders such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis [6].

Obesity is a complex disease defined as excessive fat accumulation in adipose tissue [7]. Evidence in the literature shows that obese individuals have musculoskeletal pain and physical dysfunction more frequently than normal weight people [8]. Obesity is a well-known aggravating factor for certain rheumatologic conditions such as knee osteoarthritis. Epidemiological data show that the prevalence of obesity and excess weight is higher in fibromyalgia patients compared to healthy subjects. However, when we look at the relationship between fibromyalgia and obesity in terms of cause and effect, it does not seem possible to determine the possible causes and the results. Mechanisms for explaining the relationship between fibromyalgia and obesity include reduced physical activity, cognitive dysfunction and sleep disorders, psychiatric comorbidity and depression, dysfunction of the thyroid gland, GH / IGF-1 axis dysfunction, endogenous opioid system disruption.

The purpose of this cohort study was to examine the associations among obesity measurements and numerous FMS-related clinical and laboratory findings.

Materials and methods

Fifty female patients with a mean age of 38.35 ± 5.35 years diagnosed with FMS according to American College of Rheumatology 1990 criteria and 35 healthy controls with a mean age of 35.0 ± 5.1 years were included in the study [9]. Corporate ethics committee permission was obtained for the study. Patients who agreed to participate in the study were informed in detail about the study and their written informed consent was obtained. Patients with diagnose of any systemic disease, chronic inflammatory disease, major psychiatric disease, endocrine disease, cervical radiculopathy, cervical myelopathy, pregnancy and history of malignancy, were not included in the study. In addition, patients whose laboratory tests (hemoglobin, hematocrit, erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP) were abnormal suggesting a systemic, inflammatory or infective disease were also excluded. The healthy control group consisted of volunteer hospital staff who had no physical or mental disorder, were in the same age range as the patient group and accepted to participate in the study with signed consent forms. Detailed physical examination and other clinical assessments were performed by the same clinician in all of the subjects in the study. Complete blood count, CRP, ESR, thyroid function tests, serum vitamin B12 and folate levels and other biochemical parameters of blood (creatinine, AST, ALT) were analyzed in patient and control groups.

Demographic data and body mass index (BMI) of the participants (kg/m^2) were recorded at the first visit. The patient group was subdivided into two groups as obese ($\text{BMI} \geq 30$) and non-obese ($\text{BMI} < 30$) patient groups according to their BMI [10]. In the second visit, Visual Pain Scale (VAS), tender point count (TPC), Beck Depression Scale (BDI), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Short Form-36 Health Survey Questionnaire (SF-36) scores of the participants were determined. Within 24 hours prior to the second visit, participants were asked not to take painkillers or exercise to prevent VAS, TPC, BDI, FIQ and SF-36 scores from being affected.

Pain severity was evaluated with a 0-10 cm VAS scale. On this scale, there is the definition of "no pain" at the left end and "severe pain" at the right end on a 10 cm long horizontal

line. The patients graded the pain intensity by placing a mark on this line. VAS is a frequently used scale because of its easy application in pain assessment and its validity and reliability [11]. Tender points, although controversial, are the only objective physical examination findings that can be detected in FMS. Eighteen specific tender point sites have been identified in patients with FMS [12]. Tender points detected on physical examination were recorded as TPC. BDI was used to evaluate depression in the patients. BDI was developed by Beck in 1961 to evaluate depressive symptoms in patients and Turkish validity and reliability studies were carried out [13]. FIQ is used in FMS to assess both the clinical severity of the disease and the effectiveness of different treatments. The Turkish version of FIQ is used to evaluate the clinical severity of the disease. The validity and reliability studies of the Turkish version of FIQ were conducted [14]. In order to evaluate the functional status of the patients, the SF-36 quality of life scale, of which the Turkish version was found to be reliable and valid, was used [15]. The SF-36 includes 36 questions and is composed of 8 multi-item scales assessing physical function, role limitations due to physical health problems, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems and emotional well-being.

Descriptive analyzes were conducted to give information about the general characteristics of the study groups. Data of continuous variables were expressed as median (min.-max.) and categorical variables were given as n(%). Mann Whitney U test was used to compare two independent continuous variable groups. Categorical data were analyzed by Chi-square test. The relationship between numerical variables was examined by Spearman Correlation Analysis. The p-value used to determine statistical significance was ≤ 0.05 .

The Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics 17, SPSS inc., An IBM Co., Somers, NY) was used for data analysis.

Results

The median BMI of the subjects in the obese-FMS group was 30 (30.1-41.6); which was significantly higher than non-obese group 25.1 (20.4-27.6) and control group 23.6(18.3-28.4) BMI values ($p < 0.001$). The mean values of BDI and SF-36 physical function sub-parameters were significantly higher in obese-FMS group than non-obese FMS group and control group ($p < 0.001$). Serum vitamin B12 levels were significantly lower in obese-group than non-obese FMS group. Serum CRP levels were significantly higher in obese-FMS group than non-obese FMS group and control group. However, no statistically significant difference was observed between the groups in terms of VAS, pain duration, number of tender points, FIQ, serum TSH and folate levels (Table 1)

When we compared the incidence of fibromyalgia symptoms in the obese and non-obese patient groups, 20 (76.9%) of the 26 obese FMS patients had paresthesia and only 10 (43.5%) of the non-obese FMS group had paresthesia. The difference was statistically significant ($p = 0.021$). Likewise, the frequency of restless sleep symptoms was significantly higher in the obese group (88.5%) than the non-obese group (52.2%) ($p = 0.010$) (Table 2).

When the correlation analysis of the BMI and clinical evaluation scales of the patient group was performed, only a weak negative correlation was found between BMI and physical function sub-parameter values of SF-36 ($r: -0.324$, $p = 0.022$), and a weak positive correlation between BMI and CRP values ($r: 0.359$, $p = 0.011$) was determined (Table 3).

Table 1. Comparison of clinical and laboratory data of patient and control groups.

	Obese-FMS Group n:26	Non-Obese FMS Group n:24	Control group n:35	p value
Age (year)	38.5±6.9	38.1±3.8	35.0±5.1	>0.05
BMI (kg/m ²)	33.4±2.3	24.9±2.3 ^a	24.8±4.3 ^a	<0.001*
VAS (cm)	7.9±2.2	7.8±1.2	-	>0.05
Pain duration (month)	5.6±4.7	5.3±4.8	-	>0.05
TPC	13.8±1.9	13.1±3.3	-	>0.05
BDI	25.8±12.2	19.8±7.9 ^b	6.1±5.2 ^{a,c}	<0.001*
FIQ	63.9±18.3	62.1±16.9	-	>0.05
SF-36/physical function	47.1±15.6	57.1±16.9 ^b	86.1±16.7 ^{a,c}	<0.001*
Folate (ng/mL)	8.9±2.3	9.1±1.9	8.5±3.2	>0.05
Vitamin B12 (pikogram/mL)	309.9±109.1	432.9±232.9 ^{a,b}	257.9±95.1	<0.001*
CRP(mg/L)	4.7±5.3 7.2 (1-28)	1.4±1.3 1.72 (0.3-6.4)	2.2±2.5 1.68 (0.1-5.4)	<0.05*
TSH (µIU/mL)	2.0±1.4	1.9±1.1	1.8±1.4	>0.05

^a Significance level between obese-FMS group $p<0.001$

^b Significance level with obese-FMS group $p<0.05$

^c Significance level with the control group $p<0.001$

^d Significance level with the control group $p<0.001$

ANOVA multiple comparison test (Tukey HSD)

BMI: Body Mass Index **VAS:** Visual Analogue Scale **TPC:** Tender point count **BDI:** Beck Depression Inventory **FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire **SF-36:** Short Form-36 Quality of Life Scale **CRP:** C-Reactive Protein **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone

Table 2. Comparison of the prevalence of fibromyalgia symptoms between obese and non-obese patient groups.

	Obese-FMS Group n: 26	Non-obese FMS Group n:24	p value
Sleeping disorder	22 (%84.6)	15 (%65.2)	0.107
Fatigue/weakness	25 (%96.2)	23 (95.8)	0.724
Concentration difficulty	22 (%84.6)	21 (%87.0)	0.571
Headache	22 (%84.6)	18 (%78.3)	0.418
Paresthesia	20 (%76.9)	10 (%43.5)	0.021*
Morning stiffness	18 (%69.2)	11 (%47.8)	0.109
Subjective swelling	14 (%53.8)	9 (%37.5)	0.318
Unresponsive sleep	23 (%88.5)	12 (%52.2)	0.010*
Irritable bowel syndrome	7 (%26.9)	10 (%41.7)	0.273
Anxiety	17 (%65.4)	15 (%62.1)	0.487
Dysmenorrhea	7 (%26.9)	11 (%45.8)	0.112

Chi-square test

Table 3. Relationship between BMI and clinical scales.

	BMI	
	r	p value
Pain duration	0.069	0.634
VAS	0.049	0.738
TPC	0.127	0.379
BDI	0.269	0.059
FIQ	0.161	0.263
SF-36/physical function	-0.324	0.022*
SF-36/ physical role limitation	-0.182	0.207
SF-36/pain	0.022	0.882
SF-36/general health perception	-0.247	0.084
SF-36/ energy / vitality	-0.265	0.063
SF-36/ social function	0.037	0.798
SF-36/ emotional role limitation	0.205	0.152
SF-36/ mental health	-0.236	0.099
Vitamin B12 (pikogram/mL)	-0.221	0.124
CRP (μ IU/mL)	0.359	0.011*

Pearson correlation analysis

BMI: Body Mass Index **VAS:** Visual Analogue Scale **TPC:** Tender point count

BDI: Beck Depression Inventory **FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire

SF-36: Short Form-36 Quality of Life Scale **CRP:** C-Reactive Protein

Discussion

Obesity is a common health problem, which is an important cause of mortality and morbidity, playing an important role in the etiology of metabolic, cardiac and musculoskeletal diseases. Overweight and obesity have been considered as risk factors for chronic pain disorders [16]. In addition, in a study using electrophysiological methods in healthy and painless obese women, a negative correlation was found between pain threshold and weight [17]. In another similar study evaluating the mechanical pain threshold by applying continuous force with the thumb, it was found that the mechanical pain threshold was lower in healthy and painless obese people compared to non-obese people [18].

Several studies have reported that BMI of patients with FMS is higher than that of the healthy population and 62-73% of patients with FMS are overweight or obese [19-21]. The mean BMI of the patients with FMS included in our study was 29.15 ± 2.66 kg/m². According to BMI, 48% of our patients were obese.

Mork et al. studied the effect of BMI and physical exercise on FMS development in a

large 11-year longitudinal study with 15990 patients. These patients did not initially

have FMS or any physical impairment. After 11 years, 380 of these patients were

diagnosed as FMS. There was a weak dose-response relationship between FMS and physical exercise level, but BMI was found to be an independent risk factor for FMS [5].

The BMI and clinical features were compared in patients with FMS and various results have been obtained in the studies [19-21]. In a study including 211 women with FMS to evaluate the relationship between BMI and FMS characteristics, Yunus et al. found a positive correlation between BMI and Health Assessment Questionnaire score. In the same study, they have found a positive correlation between BMI and both age and TPC, but have not found a relationship between BMI and VAS scores. In conclusion, they have reported that obesity may aggravate the symptoms of FMS [20].

In a study including 100 female patients with FMS; Neumann et al. have found a negative correlation between BMI and both SF-36 and pain threshold. In the same study, a positive

correlation has been found between BMI and both TPC and FIQ. In conclusion, they have reported that obese patients with FMS have lower quality of life and higher pain sensitivity [21]. In our study, the quality of life of the patients was evaluated with SF-36 and we found that physical function sub-scores of SF-36 were significantly lower in the obese group.

In a study conducted with 38 patients with FMS, Okifuji et al. have reported that BMI is associated with sleep disturbance. In addition, when they divided patients into three groups in terms of being in normal weight, overweight and obese, they could not detect a difference between the groups in terms of depression and anxiety rates [19]. In our study, the mean BDI score of the obese-FMS group was significantly higher than that of the non-obese group. In order to discriminate whether this was a condition related to FMS-obesity relationship or only obesity, we think that it would be useful to conduct future studies involving both the obese and non-obese control groups in larger patient samples.

Some authors have shown the relationship between obesity and FMS symptom severity, and thus suggest that FMS symptoms may be more severe in patients with increased BMI [22]. In our study, no significant correlation was found between increased BMI values and FIQ. There are many factors that increase the severity of FMS symptoms. Although there are many factors that may increase the symptoms of FMS, there is no study that excludes all these factors and only evaluates the effect of BMI on FMS symptoms in the literature. In our study, the reason for the absence of a relationship between BMI and FIQ may be that other factors could not be excluded.

There are very few studies examining the relationship between FMS and serum vitamin B12 in the literature. In none of these studies, a statistically significant difference in serum vitamin B12 levels has been shown between healthy control group and FMS patients [23, 24]. On the other hand, there is a greater number of studies examining the relationship between obesity and serum vitamin B12 in the literature. Furthermore, there is a clear relationship between obesity and low serum vitamin B12 levels in these studies [25, 26]. In our study, mean serum vitamin B12 level was found to

be lower in obese-FMS patients than non-obese FMS patients. However, this decrease was not correlated with BMI. Another result of our study was that the incidence of paresthesia was higher in obese-FMS patients than non-obese patients. These results suggest that vitamin B12 deficiency may be responsible for the development of paresthesia in obese-FMS patients.

Obesity has been associated with higher CRP levels in several meta-analyses and reviews, as well as in several cross-sectional studies [27, 28]. In addition, pathophysiological mechanisms that associate obesity with high CRP levels are well known [27, 29, 30]. Adipose tissue is an active endocrine organ releasing various hormones and cytokines that contribute to CRP elevation [31]. In our study, when we examined CRP levels in obese FMS patients, we found that CRP levels were higher in obese patients and it was associated with BMI. This result suggests that hormones and cytokines released from adipose tissue may play a role in the development of FMS in obese people.

The relationship between FMS and CRP is controversial. CRP is thought to reflect chronic systemic inflammation also in the absence of infection and tissue injury [32]. In studies examining the relationship between fibromyalgia and CRP, only a few studies have found positive correlation between them [33-35].

FMS is a common pain syndrome. Obesity is also a common disease and can be seen predisposing or comorbid to various clinical conditions. In recent years, the relationship between FMS and obesity has been investigated with increasing interest. Although the results of the literature suggest that obesity increases the presence and severity of the clinical findings in fibromyalgia patients, there are contradictory results in this regard.

In conclusion, although some of the results of our study supported this relationship between obesity and FMS, prospective studies involving larger patient samples in addition to patient and control groups with better homogenization are needed to clarify the relationship between fibromyalgia and obesity.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Arranz L, Canela MA, Rafecas M. Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2012;32:3605-3611. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2250-y>
2. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:448-453. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
3. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol* 2007;13:102-109.
4. Yunus MB. The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2001;3:128-134.
5. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:611-617. <https://doi.org/10.1002/acr.20118>
6. Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* 1997;59:565-571. <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-199711000-00002>
7. Garrow JS. Obesity and related diseases. Churchill Livingstone, London:1988;pp1-16.
8. Peltonen M, Lindroos AK, Torgerson JS. Musculoskeletal pain in the obese: a comparison with a general population and longterm changes after conventional and surgical obesity treatment. *Pain* 2003;104:549-557. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00091-5)
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
10. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc* 2000;59:505-509. <https://doi.org/10.1017/S0029665100000732>
11. McCormack HM, Horne DJL, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988;18:1007-1019. <https://doi.org/10.1017/S0033291700009934>
12. Tastekin N, Birtane M, Uzunca K. Which of the three different tender points assessment methods is more useful for predicting the severity of fibromyalgia syndrome? *Rheumatol Int* 2007;27:447-451. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0232-2>
13. Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* 1988;22:118-126.
14. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int* 2000;20:9-12. <https://doi.org/10.1007/s002960000077>
15. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G, Ölmez N, Memiş AK. Kısa form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
16. Peres MF, Lerário DD, Garrido AB, Zukerman E. Primary headaches in obese patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:931-933. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600005>
17. Pradalier A, Willer JC, Boureau F, Dry J. Relationship between pain and obesity: an electrophysiological study. *Physiol Behav* 1981;27:961-964. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(81\)90354-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(81)90354-1)
18. McKendall MJ, Haier RJ. Pain sensitivity and obesity. *Psychiatry Res* 1983;8:119-125. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(83\)90099-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(83)90099-9)
19. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms and functions. *Clin Rheumatol* 2009;28:475-478. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1094-2>
20. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 2002;31:27-31. <https://doi.org/10.1080/030097402317255336>
21. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1543-1547. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0966-1>
22. Segura-Jimenez V, Castro-Pinero J, Soriano-Maldonado A, et al. The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. *Eur J Pain* 2016;20:811-821. <https://doi.org/10.1002/ejp.807>
23. de Carvalho JF, Silva DN. Serum levels of vitamin B12 (cobalamin) in fibromyalgia. *Rheumatology Int* 2016;36:741-742. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3454-y>
24. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:308-312. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.149>
25. Sun Y, Sun M, Liu B, et al. Inverse association between serum vitamin b12 concentration and obesity among adults in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:414. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00414>
26. Ozer S, Sonmezgoz E, Demir O. Negative correlation among vitamin B12 levels, obesity severity and metabolic syndrome in obese children: a case control study. *J Pak Med Assoc* 2017;67:1648-1653.

27. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol* 2010;106:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.017>
28. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:232-244. <https://doi.org/10.1111/obr.12003>
29. Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007;262:408-414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x>
30. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399-409. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>
31. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-880. <https://doi.org/10.1038/nature05487>
32. Bucova M, Bernadic M, Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. *Bratisl Lek Listy* 2008;109:333-340.
33. Xiao Y, Haynes WL, Michalek JE, Russell I J. Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatol Int* 2013;33:1259-1264. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2538-6>
34. Rus A, Molina F, Gasso M, Camacho MV, Peinado MÁ, del Moral ML. Nitric oxide, inflammation, lipid profile and cortisol in normal and overweight women with fibromyalgia. *Biol Res Nurs* 2016;18:138-146. <https://doi.org/10.1177/1099800415591035>
35. Metyas SK, Solyman JS, Arkfeld DG. Inflammatory fibromyalgia: is it real? *Curr Rheumatol Rev* 2015;11:15-17. <https://doi.org/10.2174/1573397111666150522095004>

Ethics committee approval: Ethical Committee Board approval was obtained from Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Clinical Research Ethics Committee (Date and Protocol number: 07. 11. 2019, /19-KAEK-230)

Mitokondrial miyopati ile seyreden SANDO sendromunda rehabilitasyon

Rehabilitation of SANDO syndrome with mitochondrial myopathy

Alev Atıgan, Füsün Şahin

Gönderilme tarihi: 25.05.2019

Kabul tarihi: 23.10.2019

Özet

Mitokondrial miyopatiler, mitokondrial DNA (mtDNA) mutasyonu sonucu oksidatif fosforilasyonun bozulduğu ve dolayısıyla multisistemik semptom ve bulguların görüldüğü hastalık grubudur. Bu hastaların rehabilitasyonunda uygulanması gereken egzersiz şiddeti yeni çalışılan bir konu olup halen netliğe kavuşturulamamıştır. Bu olgu sunumunda yürüme güçlüğü ve kas güçsüzlüğü ile kliniğimize başvuran, mitokondrial miyopatilerin bir grubu olan SANDO sendromu tanısı mevcut olan bir bayan hasta eşliğinde mitokondrial miyopatilerde rehabilitasyon özellikleri tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: SANDO sendromu, mitokondrial miyopati, egzersiz.

Atıgan A, Şahin F. Mitokondrial miyopati ile seyreden SANDO sendromunda rehabilitasyon. Pam Tıp Derg 2020;13:215-218.

Abstract

Mitochondrial myopathies are a group of diseases where oxidative phosphorylation is impaired as a result of mitochondrial DNA (mtDNA) mutation and thus multisystemic symptoms and findings are seen. The exercise intensity of these patients cannot be clarified. In this case report, the rehabilitation features of mitochondrial myopathies will be discussed by presented a female patient who has walking difficulty and muscle weakness with the diagnosis of SANDO syndrome which is a group of mitochondrial myopathies.

Key words: SANDO syndrome, mitochondrial myopathies, exercise.

Atıgan A, Şahin F. Rehabilitation of SANDO syndrome with mitochondrial myopathy. Pam Med J 2020;13:215-218.

Giriş

Metabolik miyopatiler, glikojen depo hastalıkları, lipid depo hastalıkları ve mitokondrial miyopatiler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır [1]. Mitokondrial miyopatiler, mitokondrial DNA (mtDNA) mutasyonu sonucu oksidatif fosforilasyonun bozulduğu ve dolayısıyla multisistemik semptom ve bulguların görüldüğü hastalık grubudur [2]. Yüksek enerji ihtiyacı olan, kas ve santral sinir sistemi gibi dokular daha çok etkilenmektedir [3]. İyi tanımlanmış pek çok mitokondrial sendrom olsa da mitokondrial hastalıkların henüz kabul edilmiş bir sınıflaması yoktur. SANDO sendromu (Sensoryel Ataksik Nöropati, Dizartri, Oftalmoparezi), polimeraz-c1 (*POLG1*) mutasyonu sonucu kas ve periferik sinirlerdeki mtDNA delesyonlarının neden olduğu, otozomal dominant veya resesif geçişli, nadir görülen ve erişkin başlangıçlı bir mitokondrial miyopati sendromudur [4]. Yürüyüş

bozukluğu, pitoz, oftalmopleji, ataksi, dizartri, nöbet, işitme kaybı, Romberg bulgusu, derin tendon reflekslerinde azalma en yaygın klinik bulgulardır [4].

Kas güçsüzlüğü olan hastalarda klasik yaklaşım kuvvetlendirme egzersizleridir. Ancak miyopati hastalarında kuvvetlendirme ile aşırı kullanım olduğunda kas lifi dejenerasyonu söz konusu olabilir. Kuvvetlendirme egzersizleri şiddetvesüreolaraksubmaksimaldüzeydeolmalı ve aşırı kullanıma bağlı kuvvetsizlik gelişmesi önlenmelidir [1]. Ancak mitokondrial miyopatili hastaların rehabilitasyonunda uygulanması gereken egzersiz şiddeti yeni çalışılan bir konu olup halen netliğe kavuşturulamamıştır. Bu olgu sunumunda nadir görülen SANDO sendromlu bir olgu tanıtılacak ve mitokondrial miyopatide rehabilitasyon yaklaşımları güncel bilgiler ışığında tartışılacaktır.

Alev Atıgan, Uzm. Dr. Çivril Şehit Hilmi Öz Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, UŞAK, e-posta: alevozaydin89@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4082-3055) (Sorumlu Yazar)

Füsün Şahin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, DENİZLİ, e-posta: drfusunsahin@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5231-7702)

Olgu sunumu

Yürüme güçlüğü ve kas güçsüzlüğü şikayeti ile kliniğimize başvuran 48 yaşında kadın hasta rehabilitasyon amacıyla yatırıldı. Öyküde 12 yıl önce yürüme güçlüğü, dengesizlik/düşme şikayetleri başlayan hastanın birkaç kere nöroloji kliniğine başvurduğu ancak o dönemde tanı konulmadığı öğrenildi. Zamanla yürüme güçlüğü'nün artması nedeniyle tekrar başvurduğu bir üniversite hastanesi nöroloji kliniğinde yapılan kas biyopsisi neticesinde hastada miyopati tespit edildiği ve yapılan genetik inceleme ile de SANDO sendromu tanısı konduğu öğrenildi. Hastaya bu merkezde bir yıl boyunca medikal tedavi verildiği ancak aşırı iştahsızlık, kilo kaybı gibi yan etkiler nedeniyle medikal tedavi sonlandırıldığı öğrenildi. Hasta zamanla göz kapağında düşme şikayetinin olduğu ve göremeyecek kadar gözleri düştüğü için 2016 yılında göz kapağı ameliyatı geçirdiğini belirtti.

Özgeçmişinde, 2005 yılında kolesistektomi ameliyatı ve 2016 yılında göz kapağı operasyonu olan hastanın soygeçmişinde kardeşinde ve teyzesinde göz kapağı düşüklüğü ve yürüme güçlüğü olduğu ancak herhangi bir tanı konmadığı, annenin kolon kanseri nedeniyle ex olduğu öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde; genel durumu iyi, bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyon tamdı. Hastada dizartrik konuşma mevcuttu. Gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler muayene olağandı. Lokomotor sistem muayenesinde; üst ve alt ekstremitelerde pasif eklem hareket açıklıkları tamdı. Hasta yürüteç ile kısa mesafe ambule idi. Kısa adımlarla ve fleksiyon postürde yürüyen hasta fonksiyonel ambulasyon sınıflamasına (FAS) göre evre 4 idi. Hastanın servikal ve lomber lordozu azalmış, torakal kifozu artmıştı. Kranial sinir muayenesi normaldi. Romberg bulgusu pozitif. Yapılan manuel kas testi muayenesinde omuz kuşağı bilateral 3/5, kalça kuşağı bilateral 3/5, diz fleksiyonu bilateral 4/5, diğer kas güçleri 5/5 olarak saptandı.

Hastanın yatışındaki laboratuvar incelemelerinde; kreatinin kinaz (CK):79 U/L (<170), laktat:30,78 mg/dl [4, 5, 8, 19], hemogram, rutin biyokimya ve idrar tahlilleri ise normal olarak saptandı. Hastanın aerobik

kapasitesinin belirlemek amacıyla 10 metre yürüme testi yapıldı, 160 sn olarak saptandı.

Hastaya 20 seans boyunca, eklem hareket açıklığı, germe/güçlendirme egzersizlerinden oluşan fizik tedavi programı verildi. Egzersizler yorgunluk sınırında yapıldı. Yürüme, postür ve denge-koordinasyon egzersiz programı uygulandı. Hasta bisiklet ergometresini kullanamadığından bisiklette çalıştırılmadı, aerobik egzersiz için kol ergometresi ile çalıştırıldı.

Rehabilitasyon programı sonrası hastanın kas gücü değerlendirmesinde kalça ekstansiyonunun bilateral 4/5 olması dışında farklılık saptanmadı. Hastanın tripot ile ambulasyonu sağlandı ve daha uzun yürüme mesafesini tolere edebiliyordu. Hasta FAS'a göre evre 4 olarak taburcu edildi. Laboratuvar incelemesinde; CK:71U/L ve laktat:23,29 mg/dl olarak saptandı. Hasta rehabilitasyon sonrası 10 metre yürüme testini 90 sn'de tamamlayabildi.

Tartışma

Vücutta her sistem farklı miktarlarda mitokondri içerir ve her organ sisteminin yaş ve aktivite düzeyine bağlı olarak değişik oranlarda mitokondrial enerjiye ihtiyacı vardır. Normal ve mutant mtDNA'lar her dokuda farklı miktarlarda bir arada bulunabilir. Dokudaki mutant genomların oranı arttıkça ATP üretimi yetersizleşir ve bu durum doku-organ disfonksiyonlarına neden olur. Beyin ve kas hücrelerinin enerji ihtiyacı daha fazladır. Bu organlarda düşük miktarda mutant mtDNA semptomatik olabilirken, daha yüksek oranda mutant mtDNA örneğin karaciğerde semptom vermeyebilir. Sonuçta, mutant ve normal genomların oranı, doku tipi, yaş, enerji ihtiyacı gibi faktörler fenotipi belirleyerek mitokondrial hastalık dediğimiz bir grup hastalığa neden olur [5].

Metabolik miyopatiler grubu içinde yer mitokondrial miyopatilerin tanımlı bir formu olan SANDO sendromunda yürüyüş bozukluğu, pitoz, oftalmopleji, ataksi, dizartri, nöbet, işitme kaybı, Romberg bulgusu, derin tendon reflekslerinde azalma en yaygın klinik bulgulardır [1, 4]. Bizim hastamızda da yürüme güçlüğü, kas güçsüzlüğü, dizartri, işitme kaybı, pitoz, ataksi, pozitif Romberg bulgusu ve derin tendon reflekslerinde azalma mevcuttu. Ayrıca hastanın

yutma güçlüğü olup buna bağlı yetersiz beslenme şikayeti mevcuttur. Mitokondrial miyopatili hastalarda değişen oranlarda kas güçsüzlüğü bulunmaktadır. Serum CK düzeyleri olgumuzda da olduğu gibi çoğunlukla normal veya hafif yüksek olabilir. Serum laktat düzeyleri ise çoğu hastada yüksektir ancak normal saptanması mitokondrial miyopati tanısını dışlamamaktadır. Hastamızda da serum laktat düzeyleri normal aralıkta saptanmıştır [6]. Literatürde mitokondrial miyopatili hastalarda aerobik egzersiz ile serum laktat ve CK düzeylerini inceleyen çalışmalarda egzersiz ile CK düzeylerinin değişmediği, laktat düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir. Laktat düzeyindeki azalma ise kas oksidasyon mekanizmasında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [7, 8].

Egzersiz şiddeti miyopatili hastalarda önemli bir konu olup mitokondrial miyopatili hastalarda egzersiz intoleransı en yaygın semptomlardan biridir. Sağlıklı insanların kolaylıkla yapabildiği günlük aktiviteler bu hastalarda yorgunluk, ağrı ve kramplara neden olabilmektedir. Pek çok çalışma, azalmış VO_2 max nedeniyle mitokondrial bozukluğu olan hastaların egzersiz performansının kısıtlı olduğunu göstermiştir [9]. Bu eksiklik bozulmuş kas oksijen ekstraksiyonu nedeniyle görülmektedir. Ayrıca mitokondrial disfonksiyon anormal erken anaerobik yanıtı da neden olmaktadır [10]. Egzersiz toleransı klasik olarak VO_2 , VCO_2 , anaerobik eşik ölçümlerini içeren ergospirometre kullanılarak saptanır [11]. Hastamız bisiklet ergometrisini tolere edemediği ve yürüme testi iyi olmadığı için ergospirometrik değerlendirmeye alınamadı. Değerlendirme 10 metre yürüme testi ile yapıldı ve egzersiz sırasında hastanın tolere edebileceği ölçüde kol ergometrisi ile aerobik egzersiz uygulandı. Ayrıca rehabilitasyon boyunca düşük dirençli therabant ile az tekrarlı güçlendirme egzersizleri verildi.

Literatürde mitokondrial miyopatili hastalarda egzersizin etkinliğini araştıran çalışmalar mevcuttur ancak SANDO sendromu ve egzersiz ile yapılan çalışmaya rastlanmadı. Mitokondrial miyopatili hastalarda kas aktivitesi boyunca sitozolik adenzin difosfat konsantrasyonunda değişikliklerle birlikte mitokondrinin disfonksiyonu, anaerobik enerji yoluna bağımlılık ve proton akışında adaptif artış olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle egzersiz tedavisi sonrası, mitokondrial fonksiyonda herhangi bir değişiklik olmaksızın iyileşme görüldüğü bildirilmektedir [12].

Mitokondrial disfonksiyonlu hastalarda dirençli-güçlendirme egzersizlerinin mutant mtDNA oranını azaltabileceği, hatta bu etkinin aerobik egzersizden daha fazla olabileceği söylenmektedir [13]. Güçlendirme egzersizi boyunca mutant mtDNA'yı azaltan satellit hücre aktivasyonu olmakta ve dolayısıyla respiratuar liflerde artış sağlanmaktadır [14].

Bir çalışmada, mitokondrial miyopatili hastaların aerobik egzersize cevabı non-metabolik miyopatili hastalar ve sedanter sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış ve mitokondrial miyopatili hastalarda aerobik kapasitede artışın diğer iki gruba göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [15]. Jeppesen ve ark. [16] çalışmalarında, mitokondrial miyopatili hastalarda aerobik egzersizin kas morfolojisini, DNA mutasyonunu ve plazma CK düzeyini değiştirmeden VO_2 max düzeyinde iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Mitokondrial miyopatili hastalara 8 hafta boyunca 30dk/gün, 3-4 seans/hafta uygulanan aerobik egzersizin aerobik kapasiteyi arttırdığı, istirahat kalp hızını azalttığı ve plazma laktat seviyesini azalttığı gözlemlenmiştir [17]. Bizim hastamızın da rehabilitasyon sonrası aerobik kapasitesi artmıştı. Hastamız rehabilitasyon öncesi 160 sn. süren 10 metre testini, rehabilitasyon sonrası 90 sn.'de tamamladı. Plazma bazal laktat ve CK enzim düzeylerinde ise hafifçe düşme gözlemledik (sırasıyla Rehabilitasyon öncesi: 30,78 mg/dl Rehabilitasyon sonrası:23,29 mg/dl; Rehabilitasyon öncesi: 79 U/L, Rehabilitasyon sonrası: 71 U/L).

Mitokondrial miyopati rehabilitasyonunda tedavi hedefleri mobilitayı sürdürmek, kontraktürleri önlemek ve fonksiyonel bağımsızlık süresini mümkün olduğunca uzatmaktır. Hastaya ve ailesine, tedavinin her basamağında psikolojik destek sağlanmalıdır. Hastanın kas kuvvet kaybı ve muskulotendinöz gelişimi dikkatle izlenmelidir. Tekerlekli sandalye seviyesindeki hastalar ise skolyoz, bası yarası, obezite, kardiyak problemler vs. açısından dikkatle izlenmelidir. Daha geç evre hastalarda ise hemşirelik hizmetleri ve genel tıbbi bakım sağlanmalı, gerekli hastalarda solunum desteği verilmelidir [18].

Mitokondrial rehabilitasyonda erken-ambulator evrede ve statik hastalara olabildiğince erken egzersiz programına başlanmalıdır. Submaksimal ve çok tekrarlı aerobik ve güçlendirme egzersizleri verilmelidir. Hastalara düşük şiddet ve sürede egzersiz ile

başlayıp zamanla egzersiz şiddet ve süresini artırması önerilmelidir. Hastalara “vücudunu dinle” prensibi ile ateş, kas ağrısı, kramp, ya da 12 saatten uzun açlık durumlarında egzersiz yapmamaları anlatılmalıdır [14].

Sonuç olarak, bir mitokondrial miyopati sendromu olan SANDO sendromlu hastamıza rehabilitasyon süresi boyunca tolere edebileceği ölçüde aerobik ve kuvvetlendirme egzersizi uyguladık. Hastamızın güçsüz olan bazı alt ekstremitelerde kaslarında kas gücünde artış ve yürüme kapasitesinin iyileştiğini saptadık. Ayrıca biyokimyasal incelemelerimizde bazal laktat ve CK enzim düzeylerinin hafifçe düştüğünü gözlemledik. Bu hastaları iyi monitorize ederek tolere edebileceği oranda aerobik ve güçlendirme egzersizleri ile tedavisini düzenlemek ile fonksiyonel durumlarına olumlu katkı yapmak mümkün görünmektedir. Egzersiz tipi ve yoğunluğu ile ilgili geniş popülasyonlu karşılaştırmalı çalışmalar halen ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Anziska Y, Inan S. Exercise in neuromuscular disease. *Semin Neurol* 2014;34:542-556. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396008>
- Kawai H, Akaike M, Yokoi K, Tamaki Y, Saito S. Mitochondrial myopathy with autosomal dominant inheritance-report of a family and review of the literature. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;332:162-168.
- Koopman WJH, Willems PHGM, Smeitink JAM. Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 2012;366:1132-1141. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1012478>
- Angelini C. SANDO (Sensory ataxic neuropathy, Dhysarthria, Ophtalmopharesis) Genetic Neuromuscular Disorders. 2014:259-260.
- Batur G, Ayhan FF, Alioğlu B, Okumuş M, Borman P. Pearson sendromlu bir olguda mitokondrial miyopati rehabilitasyonu. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg* 2011, Özel Sayı;341-344. <https://doi.org/10.4274/tftr.14880>
- Chinnery PF, Adam MP, Ardinger HH, et al. Mitochondrial disorders overview. Seattle 1993-2019.
- Taivassalo T, De Stefano N, Argov Z, et al. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurol* 1998;50:1055-1060. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.1055>
- Siciliano G, Manca ML, Renna M, Prontera C, Mercuri A, Murri L. Effects of aerobic training on lactate and catecholaminergic exercise responses in mitochondrial myopathies. *Neuromuscul Disord* 2000;10:40-45.
- Haller RG, Lewis SF, Cook JD, Blomqvist CG. Myophosphorylase deficiency impairs muscle oxidative metabolism. *Ann Neurol* 1985;17:196-199. <https://doi.org/10.1002/ana.410170216>
- Lindholm H, Löfberg M, Somer H, Näveri H, Sovijärvi A. Abnormal blood lactate accumulation after exercise in patients with multiple mitochondrial DNA deletions and minor muscular symptoms. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24:109-115. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2004.00531.x>
- Tarnopolsky M. Exercise testing as a diagnostic entity in mitochondrial myopathies. *Mitochondrion* 2004;4:529-542. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.07.011>
- Trenell MI, Sue CM, Kemp GJ, Sachinwalla T, Thompson CH. Aerobic exercise and muscle metabolism in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 2006;33:524-531. <https://doi.org/10.1002/mus.20484>
- Hood DA. Invited review: Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001;90:1137-1157. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.3.1137>
- Tarnopolsky MA. Exercise as a therapeutic strategy for primary mitochondrial cytopathies. *J Child Neurol* 2014;29:1225-1234. <https://doi.org/10.1177/0883073814538512>
- Taivassalo T, De Stefano N, Chen J, Karpati G, Arnold DL, Argov Z. Short-term aerobic training response in chronic myopathies. *Muscle Nerve* 1999;22:1239-1243.
- Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB, et al. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 2006;129:3402-3412. <https://doi.org/10.1093/brain/awl149>
- Taivassalo T, Matthews PM, De Stefano N, et al. Combined aerobic training and dichloroacetate improve exercise capacity and indices of aerobic metabolism in muscle cytochrome oxidase deficiency. *Neurol* 1996;47:529-534. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.2.529>
- Bodur H. Miyopati rehabilitasyonu. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N, ed. *Tıbbi rehabilitasyon*. 2.baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık 2004:695-710.

Özefagus karsinomunun abse şeklinde prezente olan kalvaryal metastazının radyolojik bulguları

Radiological findings of calvarial metastasis of esophageal cancer with abscess formation

Emre Emekli, Berat Acu, Durmuş Etiz

Gönderilme tarihi: 06.07.2019

Kabul tarihi: 29.11.2019

Özet

Özefagus kanseri dünya çapında en fazla bildirilen kanserlerden biridir. En sık uzak metastaz yaptığı organlar sırasıyla karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Beklenmedik metastazları seri çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu çalışmada skuamöz hücreli özefagus kanserinin abse şeklinde prezente olan kalvaryal metastazının radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık. 55 yaşında kadın hasta disfaji şikayeti ile Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Bilgisayarlı tomografide (BT) özefagus orta-distal kesiminde asimetric duvar kalınlık artışı ve proksimalinde dilatasyon saptandı. Yapılan kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde sağ paryetal kemikte yoğun içerikli kistik görünüm saptandı. Girişimsel radyoloji ünitesinde yoğun içerikli kistik görünüm ultrasonografi(US) ile aspire edildi. Aspire edilen içeriğin pürülan vasıfta olduğu görüldü. Sitopatolojik değerlendirme ise skuamöz hücreli karsinom metastazı şeklinde raporlandı. Olgumuzda literatürde bildirildiğinden farklı olarak metastatik kitlenin santrali MRG ve US incelemede yoğun içerikli koleksiyon şeklinde görüntüleme özellikleri göstermekteydi. Yaptığımız ultrasonografi eşliğinde aspirasyonda metastatik kitlenin büyük bölümü pürülan vasıftaydı. Kalvaryal metastatik lezyonlar genellikle ağrısız lokal şişliğe neden olurlar. Bu nedenle kalvaryumda kitle ile başvuran hastalarda, hastanın klinik bulguları ile ilişkili metastatik kitler ayrırcı tanıda düşünölmelidir.

Anahtar kelimeler: Özefagus, kalvaryum, metastaz, abse, manyetik rezonans görüntüleme.

Emekli E, Acu B, Etiz D. Özefagus karsinomunun abse şeklinde prezente olan kalvaryal metastazının radyolojik bulguları. Pam Tıp Derg 2020;13:219-223.

Abstract

Esophageal cancer is one of the most reported cancers worldwide. The most common organs of distant metastasis are the liver, lungs and bones, respectively. Unexpected metastases were only investigated in case series. In this study, we aimed to present radiological findings of calvarial metastasis of squamous cell esophageal cancer with abscess formation. A 55-year-old woman was admitted to Gastroenterology outpatient clinic with the complaint of dysphagia. In the computed tomography (CT), increased asymmetric wall thickness and proximal dilatation were detected in the mid-distal section of the esophagus. Contrast-enhanced cerebral magnetic resonance imaging (MRI) showed a cystic appearance in the right parietal bone. Cystic appearance was aspirated by ultrasonography (US) in the interventional radiology unit. Aspirated material was purulent. Cytopathological evaluation was reported as squamous cell carcinoma metastasis. In our case, unlike reported in the literature, the metastatic mass showed collection with dense content at the center on MRI and US examination. We observed that most of the metastatic mass was purulent in ultrasonography-guided aspiration. Calvarial metastatic lesions usually cause painless local swelling. Therefore, patients admitted with a calvarial mass, metastatic masses associated with the patient's clinical findings should be considered in the differential diagnosis.

Key words: Esophagus, calvarium, metastasis, abscess, magnetic resonance imaging.

Emekli E, Acu B, Etiz D. Radiological findings of calvarial metastasis of esophageal cancer with abscess formation. Pam Med J 2020;13:219-223.

Emre Emekli, Arş. Gör. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, e-posta: emreemekli90@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5989-1897) (Sorumlu Yazar)

Berat Acu, Doç. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, e-posta: bacu@ogu.edu.tr (orcid.org/0000-0001-9590-1052)

Durmuş Etiz, Prof. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, e-posta: detiz@ogu.edu.tr (orcid.org/0000-0002-2225-0364)

Giriş

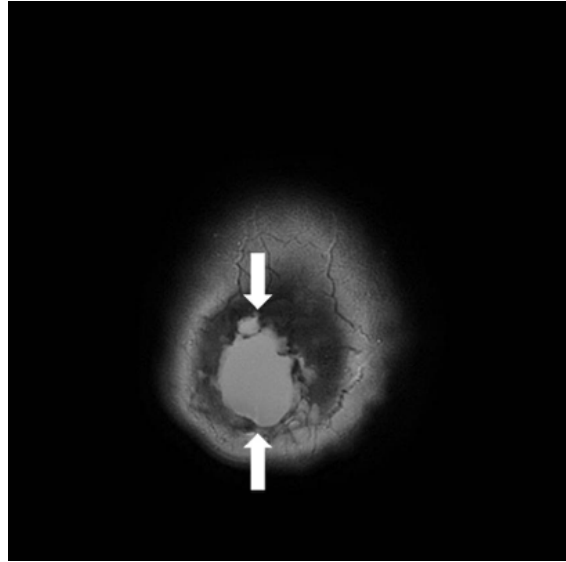
Özefagus kanseri dünya çapında kanser vakalarının %3,2'sini ve kansere bağlı ölümlerin %5,3'ünü meydana getirir [1]. Beş yıllık sağ kalımı literatürde %16,6-20,5 oranlarında bildirilmiş olup, mortalite oranı yüksektir [2].

Özefagus kanserinin adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olmak üzere iki temel histolojik tipi mevcuttur. Skuamöz hücreli tip, özefagus kanserlerinin çoğunluğunu meydana getirir [3]. En sık uzak metastaz yaptığı organlar sırasıyla karaciğer, akciğer ve kemiklerdir. Beklenmedik metastazlar sadece sporadik vaka raporları ve vaka seri çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu nedenle kesin insidansları bilinmemektedir [4]. Bu çalışmada 55 yaşındaki kadın hastada skuamöz hücreli özefagus kanserinin abse şeklinde prezente olan kalvaryal metastazının radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık.

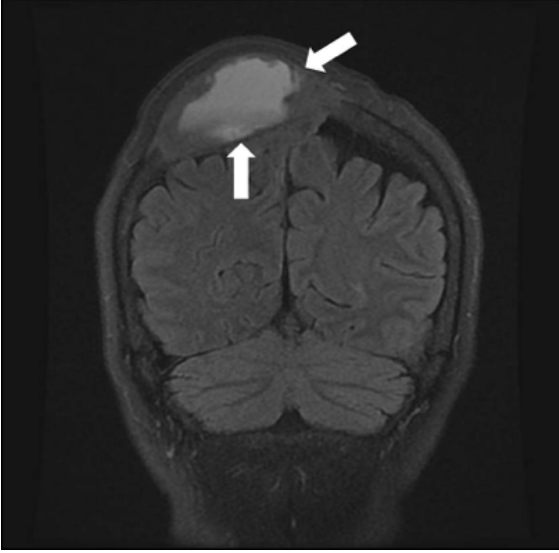
Olgu sunumu

55 yaşında kadın hasta disfaji şikayeti ile Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Daha önceden bilinen akalazyza tanısı olan hastaya, 4 yıl önce Heller miyotomi operasyonu uygulanmıştı. Çekilen kontrol bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde özefagus orta-distal kesiminde asimetrik kitlesel duvar kalınlık artışı ve bu seviye proksimalinde özefagusta dilatasyon saptandı. Toraks ve abdomen BT tetkiklerinde metastazı düşündürcek bulgu mevcut değildi. Aynı zamanda sağ pariyetal bölgede travma öyküsü ve şişlik tanımlayan hastanın çekilen pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tetkikinde ise, özefagusun T5-T6 seviyesine uyan kesiminde fokal hipermetabolik odak ve sağ pariyetal kemikte yaklaşık 2 cm çapında hipermetabolik odak saptandı. Bunun üzerine yapılan kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde sağ pariyetal kemikte 4x3 cm boyutunda dış tabulayı ve iç tabulayı destrükte eden, durayı geçerek giral yüz komşuluğuna ve skalp altına uzanan, T1 ağırlıklı serilerde seviyelenme veren, izointens-hafif hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens olarak gözlenen, postkontrast serilerde ise, kontrast tutulumu gösteren duvar yapısının olduğu yoğun içerikli kistik olabilecek görünüm saptandı (Resim1, Resim2, Resim 3a, 3b. Resim 4). Difüzyon görüntülerde tanımlanan

lezyon difüzyon kısıtlaması göstermekteydi (Resim 5). Histopatolojik tanı için girişimsel radyoloji ünitesinde refere edilen hastanın yapılan lezyona yönelik ultrasonografi (US) incelemesinde yaklaşık 4x2,5 cm boyutunda heterojen ekojenitede ve santrali yoğun içerikli koleksiyon izlendi. Bu yoğun içerikli koleksiyondan US eşliğinde perkütan örneklemeye amaçlı lezyon bölgesinin steril şartlarda gerekli arıtım ve örtümünü takiben lokal anestezi uygulanarak ultrasonografi eşliğinde 18G spinal iğne ile lezyon içine ulaşıldı. Tüm içerik aspire edildi. Aspire edilen içeriğin pürülan vasıfta olduğu dikkati çekti. Elde edilen örnekler sitopatolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme için mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Mikrobiyolojik incelemede patojen bakteri üremedi. Sitopatolojik değerlendirme ise, skuamöz hücreli karsinom (SCC) metastazı şeklinde raporlandı.



Resim 1. Verteks düzeyinden geçen aksiyel FSE-T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintense olarak izlenen kistik lezyon izlenmektedir.(oklar)



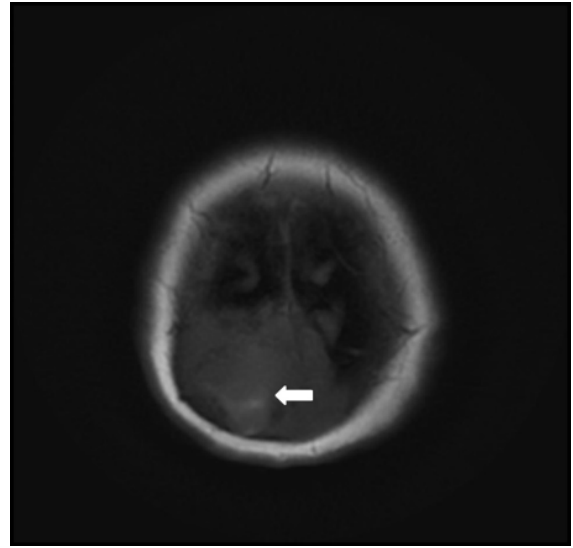
Resim 2. Koronal FLAİR görüntülerde sağ pariyetal kemikte verteks düzeyinde kalvaryal tabulayı destrükte eden santrali kistik asimetrik kalınlaşan duvarı izlenen kitle lezyonu izlenmektedir.(oklar)



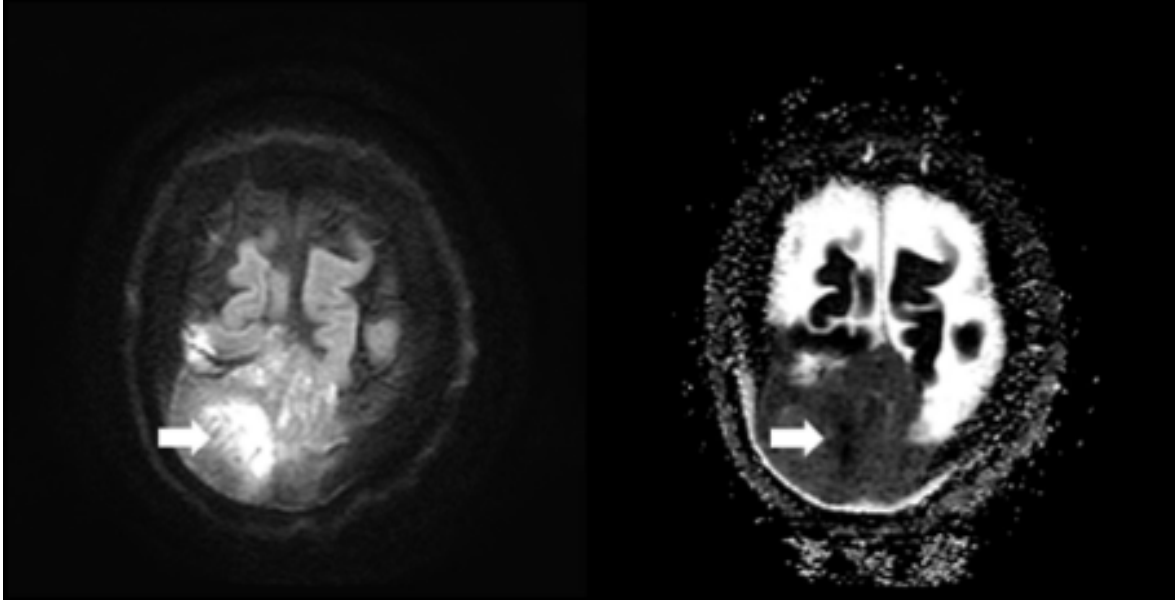
Resim 3b. Sagittal post-kontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntüde verteks düzeyinde kalvaryal tabulayı destrükte ederek inferiorda dural basılanma ile serebral dokuyu indante eden süperiorda ise skalp altına uzanan yoğun periferel kontrastlanma gösteren kistik kitle lezyonu izlenmektedir.(oklar)



Resim 3a. Verteks düzeyinden geçen aksiyel post-kontrast T1 ağırlıklı görüntüde santrali kistik asimetrik kalınlaşma şeklinde izlenen duvar kontrastlanması gösteren lezyon dikkati çekmektedir.(oklar)



Resim 4. Verteks düzeyinden geçen aksiyel T1 ağırlıklı görüntüde sıvı-sıvı seviyelenmesi izlenmektedir.(ok)



Resim 5. Verteks düzeyinden geçen aksiyel difüzyon görüntüde ve ADC haritasında santral kesimde difüzyon kısıtlaması mevcuttur.(oklar)

Tartışma

Özefagus kanseri olan hastaların prognozları, diğer kanserlerde olduğu gibi tanı anındaki evre ile yakından ilişkilidir. Özefagus kanseri evreleme kriterleri arasında lokal invazyon derinliği, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz yer almaktadır. Ancak özefagus kanserli hastalar, genellikle lokal ilerlemiş veya metastatik kitle ile başvururlar [5]. Hastaların yaklaşık %50'sinde, tanı anında uzak lenf nodlarına veya uzak organlara metastaz mevcuttur. Metastatik kanserin prognozu kötüdür ve beş yıllık sağ kalım oranı %5'in altındadır [6].

Cerrahi rezeksiyon, uzak metastaz veya lokal invazif olmayan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Günümüzde özefagus kanserli bir hastanın cerrahi, kemoterapi veya kemoradyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilmesinin gerekliliğini belirlemek için BT, endoskopik US ve PET-BT'nin kombine kullanımı önerilmektedir [5]. Özefagus kanserinin, sıklıkla akciğer, plevra, karaciğer, periton ve adrenal bezlerde uzak metastaza neden olabileceği bilinmektedir. Ancak kemiklere metastaz nadirdir [6]. Kalvaryum metastazları, tüm kanser türlerine ait metastaz vakaları içinde nadir görülürler. Bu nedenle kalvaryal metastazların gerçek insidansı bilinmemektedir. Literatürdeki olgu sunumlarında akciğer, prostat ve tiroid kanserleri başta olmak üzere tüm kanser

türlerinin kalvaryum metastazları tanımlamıştır [8]. Yapılan bir çalışmada literatürde bildirilen 175 kalvaryum metastazından sadece 5 tanesinin özefagus kanseri metastazına ait olduğu tespit edilmiştir [9]. Shaheen ve ark. [10] tarafından yapılan bir çalışmada, 164 beklenmeyen bölgelere metastaz yapan özefagus kanserleri içinde, 11 tane kalvaryum metastazı olduğu bildirilmiştir. Stark ve ark. [11] yaptıkları bir çalışmada, kalvaryal metastazların, primer kafatasındaki tümörlerden ve tümör benzeri lezyonlardan ayırt edici karakteristik özelliklere sahip olduğunu iddia etmişlerdir. Buna göre, kalvaryumdaki metastazlar tipik olarak ekspansil, osteolitik, hipervasküler lezyonlardır. MRG tetkiklerinde gadolinyumlu incelemelerde orta derecede kontrastlanma gösteren ve T2 ağırlıklı görüntülerde ise izointens veya hipointens lezyonlar olarak izlenirler. Metastatik lezyonlar genellikle ağrısız lokal şişliğe neden olurlar. Ancak nadiren nörolojik disfonksiyona neden olabilecekleri bildirilmiştir [11].

Bizim olgumuzda çekilen MRG de literatürde bildirildiğinden farklı olarak metastatik kitlenin santrali MRG ve US incelemede nekrotik -yoğun içerikli koleksiyon şeklinde görüntüleme özellikleri göstermekteydi. Yaptığımız ultrasonografi eşliğinde aspirasyonda metastatik kitlenin büyük bölümü pürülan sıvı vasfında idi. Aspirasyon sonrası kitle boyutu belirgin olarak azaldı. Kalvaryal metastazlar genellikle

semptomu neden olmazlar [12]. Ancak literatürde özefagus karsinomundan kaynaklanan kalvaryumdaki metastaza ikincil gelişen akut epidural hematoma olgusu bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ise pariyetal bölgede travma sonrası lokal şişlik tanımlanmakta idi. Kalvaryal metastaz olgularında ekstradural veya intratümöral kanama ve buna ikincil nörolojik sonuçlar nedeniyle tedavi düşünülmelidir. Cerrahi, metastatik hastalarda klinik gereklilik halinde metastaz için güvenilir ve tedavi edicidir [11, 12].

Kalvaryal metastazlar nadir görülmekle birlikte özefagus kanserlerinde semptomlar gelişmeden önce tespit edilebilir. Bu nedenle kalvaryumda kitle ile başvuran hastalarda, hastanın klinik bulguları ile ilişkili metastatik kitleler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505-527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype Using data from the surveillance epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:632-641. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0520>.
3. Quint LE, Hepburn LM, Francis IR, Whyte RI, Orringer MB. Incidence and distribution of distant metastases from newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer* 1995;76:1120-1125. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951001\)76:7<1120::aid-cncr2820760704>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951001)76:7<1120::aid-cncr2820760704>3.0.co;2-w)
4. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009;29:403-421. <https://doi.org/10.1148/rg.292085106>
5. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-2252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035010>
6. Chen YH, Huang CH. Esophageal squamous cell carcinoma with dural and bone marrow metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20:12691-12695. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12691>
7. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin Duverneuil N, Hildebrand J, Delattre JY. Skull-base metastases. *J Neurooncol* 2005;75:63-69. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8099-0>
8. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Metastatic skull tumors: MRI features and a new conventional classification *J Neurooncol* 2011;104:239-245. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0465-5>
9. Shaheen O, Ghibour A, Alsaïd B. Esophageal cancer metastases to unexpected sites: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:1657310. <https://doi.org/10.1155/2017/1657310>
10. Stark AM, Eichmann T, Mehdorn HM. Skull metastases: clinical features, differential diagnosis and review of the literature. *Surg Neurol* 2003;60:219-225.
11. Ellis MJ, McDonald PJ. Acute epidural hematoma secondary to skull metastasis from esophageal carcinoma. *Can J Neurol Sci* 2007;34:491-493.

Nadir görülen bir genetik ataksi: serebrotendinoz Ksantomatozis

A rare genetic ataxia: cerebrotendinous xanthomatosis

Dilara Ekici Zincirci, Burcu Önder, Fatma Nur Kesiktaş

Gönderilme tarihi: 07.03.2019

Kabul tarihi: 01.11.2019

Özet

Serebrotendinoz ksantomatozis (CTX) nadir görülen ve tedavi edilebilir bir lipid depo hastalığıdır. Erişkin başlangıçlı ataksi nedenlerinden biridir. Klinik bulgular infantil dönemde inatçı diyare, adolesan dönemde katarakt ve erişkin dönemde tendon ksantomları ve ataksi, epilepsi, kişilik değişikliği gibi nörolojik bozukluklar ile seyretmektedir. 6 yıl önce CTX tanısı alan, 37 yaşında kadın hasta kliniğimize denge bozukluğu ve yürümede güçlük şikayetiyle başvurdu. Her iki alt ekstremitte kas kuvvetleri 4/5'ti ve bilateral aşil klonusu mevcuttu. Ambulasyon sırasında bilateral düşük ayak yürüyüşü dikkati çekiyordu. Hasta denge rehabilitasyonu ve yürüme eğitimi programına alındı. Her iki alt ekstremitte kuvvetlendirme egzersizleri uygulandı. Foot-up yürüyüş ortezi ile düşük ayak yürüyüşü kontrol altına alındı. Baklofen tedavisi ile klonus giderildi. CTX hastaları, çoğunlukla nörolojik bozukluklar başladıktan sonra tanı alır ve tedavi ile hastalık progresyonu önlenmeye çalışılır. Bu hastalarda kişiye özel oluşturulmuş rehabilitasyon programlarıyla semptomların yaşam kalitesine olan etkisi azaltılabilir. Biz de bu olgumuzda CTX nedeniyle ataksi ve yürüme güçlüğü olan hastamızın rehabilitasyon sürecini paylaşacağız.

Anahtar kelimeler: Ataksi, düşük ayak, rehabilitasyon, serebrotendinoz ksantomatozis.

Ekici Zincirci D, Önder B, Kesiktaş FN. Nadir görülen bir genetik ataksi: serebrotendinoz Ksantomatozis Pam Tıp Derg 2020;13:225-228.

Abstract

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is a rare and treatable lipid storage disease. It is one of the causes of adult onset ataxia. Clinical findings include persistent infantile diarrhea, cataracts in adolescent, tendon xanthomas and neurologic disorders such as ataxia, seizures, personality changes in adulthood. 37 years old woman, diagnosed CTX 6 years ago, complained of balance loss and walking difficulty. Bilateral lower extremities were assessed with manual muscle testing and muscles strength were 4/5. She had bilateral lower extremity achilles clonus. Drop foot was observed when walking. We planned a rehabilitation program for balance and walking ability. Bilateral lower extremities strengthening program was performed. Foot-up orthoses were suggested for drop foot. Lower extremity clonus was stopped with baclofen 30 mg/day oral medication. Most of patients are diagnosed after the symptoms had started. It is believed the progression was stopped by the therapy. Personalized rehabilitation programs can improve functions and quality of life of this patients. In this case we shared the rehabilitation process of our patient with CTX.

Key words: Ataxia, drop foot, rehabilitation, cerebrotendinous xanthomatosis.

Ekici Zincirci D, Önder B, Kesiktaş FN. A rare genetic ataxia: cerebrotendinous xanthomatosis. Pam Med J 2020;13:225-228.

Giriş

Serebrotendinoz ksantomatozis (CTX) nadir görülen otozomal resesif bir lipid depo hastalığıdır ve CYP27A1 geni üzerinde kodlanan sterol 27 hidrosilaz enzim defekti hastalık oluşur [1]. Çeşitli dokularda lipid birikimi, myelin kılıf sentezinde ve tamirinde bozukluk ile seyrederek [2]. Ataksi, depresyon,

epilepsi gibi nörolojik sorunlar, katarakt ve aşil tendon ksantomları sık görülen problemlerdir [3]. Bunların dışında ateroskleroz, osteoporoz, gastrointestinal sistem problemleri, periferik nöropati, orta derecede myopatik tutulum görülebilir [4]. Semptomların yaşa göre değişik zamanlarda ortaya çıkması nedeniyle ortalama tanı yaşı 24,5'dir [5]. Tedavide kenodeoksikolikasit (CDCA) kullanılmaktadır

Dilara Ekici Zincirci, Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İSTANBUL, e-posta: drdilaraekici@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7702-0227) (Sorumlu Yazar)

Burcu Önder, Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İSTANBUL, e-posta: bhazer@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3170-345X)

Fatma Nur Kesiktaş, Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İSTANBUL, e-posta: nur.kesiktas@gmail.com (orcid.org/0000-0002-3937-9973)

[6]. CDCA'nın progresyonu yavaşlattığı ve bulguları önleyebildiği gösterilmiştir [7]. Kişiyeye özel hazırlanmış rehabilitasyon programıyla hastaların denge ve fonksiyonel kazanımları olduğu bildirilmiştir [8]. Bu olgumuzda dengesizlik ve yürüme bozukluğu ile başvuran nadir görülen CTX tanılı hastamızın rehabilitasyon süreci tartışılmıştır.

Olgu

37 yaşında kadın, kliniğimize denge bozukluğu ve yürümede güçlük şikayetiyle başvurdu. Genel durumu iyi, bilinci açık olan hastanın muayenesinde üst ekstremitelerde kas kuvvetleri bilateral 5/5, eklem hareketleri açıklığı (EHA) tam ve ağrısızdı. Dismetri ve disdiadokinezi negatifti. Alt ekstremitelerde kas kuvvetleri bilateral kalça fleksörleri 4/5, diz ekstensörleri 4/5, ayak dorsifleksörleri 4/5, başparmak dorsifleksörleri 4/5, plantarfleksörler 4/5, diz fleksörleri 4/5 ve kalça ekstensörleri 4/5 olarak değerlendirildi. Bilateral kalça ve diz EHA tam ve ağrısızdı. Bilateral ayak bileği pasif ve aktif dorsifleksiyonu 10 derece, plantar fleksiyonu açıktı. Aşillerde klonus saptandı. Dört ekstremitelerde derin tendon refleksi (DTR) hiperaktifti. Alt ekstremitelerde dismetri saptandı. Babinski ve Hoffman bulguları pozitif. Tandem denge ve yürüyüşü bozuktu. Bilateral düşük

ayağı ve yürürken oluşan klonusu mevcuttu. Yürüyüşü ataksikti. Berg denge testi skoru 32 puandı. Bilateral Patellar (Resim 1, 2) ve aşil tendonlarında ksantom (Resim 3, 4) mevcuttu. Şikayetlerinin 10 yıl önce; baş dönmesi ve gözlerde kararmayla başladığını, birkaç kez düştüğünü söyledi. Özgeçmişinde akut romatizmal ateş, bilateral katarakt operasyonu, sol diz menisküs operasyonu, sol aşil tendonundan ksantom eksizyonu öyküsü vardı. Hastanın tüm bu bulgularından şüphelenilerek yapılan gen analizinde CYP27A1 gen dizisinde mutasyon saptanmış ve hastanın tanısı kesinleştirilmiş. Ataksi rehabilitasyonu için yatırılan hastamıza; denge egzersizleri, yürüme eğitimi, alt ekstremitelere güçlendirme ve denge platformunda eğitim verildi. Baklofen 30 mg/gün başlanan hastanın pasif hareketle ve ambulasyonla klonusu kayboldu. Nörolojiye danışılarak pirasetam 2400 mg/gün eklendi. Osteopeni saptanan hastaya kalsiyum ve vitamin D replasmanı başlandı. Daha önce düşük ayak için kısa yürüme cihazı (AFO) önerilen ancak AFO kullanımına uyum sağlayamayan hastaya bilateral foot-up önerildi. Klonusu azalan ve foot-up kullanan hastanın ambulasyonu daha güvenli hale geldi. Berg denge skoru 36 puana yükseldi. Egzersiz programı düzenlenerek taburcu edildi.



Resim 1. Sağ patellar tendon ksantomu.



Resim 2. Sol patellar tendon ksantomu.



Resim 3. Sağ aşil tendon ksantomu.



Resim 4. Sol aşil tendon ksantomu.

Tartışma

CTX nadir görülen bir lipid depo hastalığıdır [1]. Bulgular infantil çağda diare, adolesan dönemde katarakt ve genç erişkinlik döneminde tendon ksantomlarıyla birlikte ilerleyici nörolojik defisit ile ortaya çıkmaktadır [5]. Tanısı klinik, laboratuvar ve genetik testler ile konulur [3]. Hastamızın da erişkin başlangıçlı ataksisi değerlendirilirken eşlik eden tendon ksantomları ve katarakt öyküsüyle ön tanıda CTX'den şüphelenilmiş ve tanı genetik test ile doğrulanmıştır. Tedavide CDCA ile serum kolesterol ve kolestanol düzeylerinin düşük tutulması yer almaktadır. İlacın hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir [3]. Hastalarda normal vitamin D ve kalsiyum düzeylerine rağmen azalmış kemik kitlesi mevcuttur [9]. Azalmış kemik kitlesi ve yürüme bozukluğu olan CTX hastalarında kırık riskinin arttığı saptanmıştır [10]. Bu hastalarda düşme riskinin azaltılması, yürüme ve denge rehabilitasyonu önem kazanmaktadır. Bu nedenle hastaya güvenli düşme eğitimi verildi. Haftanın 5 günü, günde 30 dakika olmak üzere denge platformu üzerinde görsel ve işitsel uyarı eşliğinde denge eğitimi verildi. Dorsifleksör zaafiyeti nedeniyle parmak ucu takılarak yürüyen hastamızın foot-up ile adımlaması

daha güvenli ve dengeli hale geldi. Ambulasyon sırasında oluşan klonusu baklofen ile geriledi. Rehabilitasyon öncesi Berg denge skoru 32 olan hastamızın rehabilitasyon sonunda skoru 36 puana yükseldi. Medikal, ortotik ve rehabilitatif destek ile hastanın fonksiyonel durumunda gelişim kaydedildi. Hastalığın ilerleyici karakteri nedeniyle hastaları düzenli takip altında tutmak yeni gelişen patolojilerin erkenden farkına varmak açısından önemlidir. Rehabilitasyon hedeflerinin sürdürülebilir ve geliştirilebilirliği açısından hastanın tekrarlayan rehabilitasyon programına dahil edilmesini öneriyoruz. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı arttırmak amacıyla uygun hastalar iş ve uğraşı terapisine yönlendirilebilir. Psikiyatrik bozukluklar yaşamın herhangi bir devresinde görülebilir. Hastaların psikiyatri ve nöroloji hekiminin de yer aldığı multidisipliner bir rehabilitasyon ekibiyle takip edilmesi önemlidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's neurology in clinical practice. 7th ed. Elsevier 2016;1538-1562.
2. Aminoff MJ, Josephson SA. Aminoff's neurology and general medicine. 5th ed. Elsevier 2014;401-430.
3. Karakaplan M, Ergen E, Görmeli G, Korkmaz MF, Elmalı N. Bilateral achilles tendon xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis a case report. J Am Podiatr Med Assoc 2017;107:85-89. <https://doi.org/10.7547/15-085>
4. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis 2014;26:179. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0179-4>
5. Degos B, Nadjar Y, Amador MM, et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. Orphanet J Rare Dis 2016;11:41. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0419-x>
6. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. N Engl J Med 1984;311:1649. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198412273112601>
7. Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid. CNS Spectrums 2010;15:231-236. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38314>
8. Gill-Body KM, Popat RA, Parker SW, Krebs DE. Rehabilitation of balance in two patients with cerebellar dysfunction. Phys Ther 1997;77:534-552.
9. Federico A, Dotti MT, Lore F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. J Neurol Sci 1993;115:67-70. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90068-A](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90068-A)
10. Kuriyama M, Fujiyama J, Kubota R, Nakagawa M, Osame M. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis. Metabolism 1993;42:1497-1498. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90174-M](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90174-M)

A case of recombinant chromosome 4: further delineation of the clinical features

Bir rekombinant kromozom 4 olgusunun klinik özelliklerinin ayrıntılı tanımlanması

Özlem Anlaş, Gökhan Ozan Çetin, Kanay Yazarbaş, Füsün Düzcan, Cavidan Nur Semerci Gündüz, Akif Ayaz, Gülseren Bağcı

Gönderilme tarihi: 15.11.2019

Kabul tarihi: 16.01.2020

Abstract

Recombinant chromosome 4 is a very rare chromosomal aberration with eighteen cases reported in the literature up to date. Here we report a five years old male patient with de novo rec(4) dup(4p) del(4q). The physical examination findings were as follows: caput quadratum, flat occiput, low frontal hairline, hypertelorism, ptosis, blepharophimosis, high arched eyebrows, flat nasal root with anteverted nostrils and short nose, long and smooth philtrum, thin upper lip with triangular mouth, microretrognathia, high arched palate, dental anomalies, large low-set ears, short neck, broad chest with widely spaced nipples, micropenis, cryptorchidism. Conventional cytogenetic analysis revealed the karyotype as 46,XY,rec(4)dup(4p14p16.3)del(4q34.3q35). Fluorescence in-situ hybridization (FISH) analysis with sub-telomeric probes for 4p and 4q showed duplication of 4p and deletion of 4q in recombinant chromosome 4. His parents' chromosomal analysis and sub-telomeric FISH analysis were both normal. The patient's final karyotype was reported as 46,XY,rec(4)dup(4p16.3p14)del(4q34.4q35).arr[hg19]4p16.3p14(68,345-36,018)x3,4q34.3q35(177,676,319-190,957,460)x1 detected by Microarray. According the literature all cases with recombinant chromosome 4 have similar clinical findings. Except for our case only one case in the literature has been reported to be de novo. In conclusion, we reported a very rare case of recombinant chromosome 4, which has the largest deletion and duplication in the literature. Further cases with similar findings would help the delineation of the findings associated with this chromosomal abnormality.

Key words: Recombinant chromosome 4, de novo, microarray.

Anlaş O, Çetin GO, Yazarbaş K, Duzcan F, Semerci Gunduz CN, Ayaz A, Bağcı G. A case of recombinant chromosome 4: further delineation of the clinical features. Pam Med J 2020;13:229-234.

Özet

Rekombinant kromozom 4, literatürde bugüne kadar bildirilen 18 vakayla birlikte ender görülen bir kromozomal anomalidir. Bu yazıda de novo rec(4)dup(4p)del(4q) karyotipine sahip 5 yaşında bir erkek hastayı bildirdik. Hastanın fizik muayenesinde kaput kuadratum, yassı oksiput, düşük frontal saç çizgisi, hipertelorizm, pitozis, blefarofimozis, yüksek kemerli kaşlar, antevert burun delikleri ile düz burun kökü, kısa burun, uzun ve pürüzsüz filtrum, üçgen ince üst dudak, mikroretrognati, yüksek kemerli damak, diş anomalileri, geniş, düşük kulaklar, kısa boyun, geniş aralıklı meme uçları, mikropenis, kriptorşidizm saptanmıştır. Konvansiyonel sitogenetik analiz sonucunda karyotipin 46,XY,rec(4)dup(4p14p16.3)del(4q34.3q35) karyotipi saptanmıştır. 4p ve 4q için subtelomerik problemlerle yapılan floresan in-situ hibridizasyon (FISH) analizi, rekombinant kromozom 4'te 4p'nin duplikasyonunu ve 4q'nun delesyonunu göstermiştir. Yapılan microarray analizi sonrası hastanın son karyotipi 46,XY, rec(4) dup(4p16.3p14) del(4q34.4q35).arr[hg19]4p16.3p14(68.345-36.018)x3,4q34.3q35(177,676,319-190,957,460) olarak rapor edilmiştir. Literatüre göre rekombinant kromozom 4 olan tüm olgular benzer klinik bulgulara sahiptir. Bizim olgumuz dışında literatürde sadece bir olgunun de novo olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bu yazıda nadir bir rekombinant kromozom 4 olgusu bildirilmiştir. Benzer bulgulara sahip bildirilecek diğer vakalar, nadir görülen bu rekombinasyonun daha iyi tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Özlem Anlaş, MD. Department of Medical Genetics, Adana City Training and Research Hospital, ADANA, e-mail: oboz1317@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2861-1693) (Responsible Author)

Gökhan Ozan Çetin, Associate Professor, Medical School of Pamukkale University, Department of Medical Genetics, DENİZLİ, e-mail: cetinog@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6100-7973)

Kanay Yazarbaş, Assistant Professor, Department of Medical Genetics, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, ISTANBUL, e-mail: e-mail: kanayyazarbas@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5314-3406)

Füsün Düzcan, Professor, Department of Medical Genetics, Izmir Tınaztepe University, IZMİR, e-mail: fusunduzcan@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3973-1404)

Cavidan Nur Semerci Gündüz, Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Yıldırım Beyazıt University, ANKARA, e-mail: nsemerci1@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5287-5826)

Akif Ayaz, MD. Department of Medical Genetics, Istanbul Medipol University, ISTANBUL, e-mail: akcayaz26@gmail.com (orcid.org/0000-0001-6930-7148)

Gülseren Bağcı, Professor, Medical School of Pamukkale University, Department of Medical Genetics, DENİZLİ, e-mail: gbagci@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-0110-252X)

Anahtar kelimeler: Rekombinant kromozom 4, de novo, mikroarray.

Anlaş Ö, Çetin GO, Yararbaş K, Düzcan F, Semerci Gündüz CN, Ayaz A, Bağcı G. Bir rekombinant kromozom 4 olgusunun klinik özelliklerinin ayrıntılı tanımlanması. Pam Tıp Derg 2020;13:229-234.

Introduction

Recombinant chromosome 4 is a very rare chromosomal aberration with eighteen cases reported in the literature up to date [1-11]. All of the reported cases are due to parental pericentric inversion of chromosome 4. Here we report a five years old male patient with de novo rec(4) dup(4p) del(4q). This is the second case with de novo rec(4)dup(4p) del(4q).

Clinical summary

The 5 years old patient was the first child of healthy non-consanguineous parents from the second pregnancy. The first pregnancy was a spontaneous abortion at 8th gestational week. He was born at 37th week of an uneventful pregnancy by vaginal delivery. At the time of birth his weight was 2580 gr (3 percentile), length was 49 cm (25 percentile). The patient's head circumference at birth was not available. His mother and father was 26 and 33 years old respectively, at the time of his birth. They also have a healthy boy from a third pregnancy.

The patient's weight was 18 kg (25 percentile), height was 94 cm (<3 percentile) and head circumference was 51 cm (25-50 percentile) at the age of five years. The physical examination findings were as follows: caput quadratum, flat occiput, low frontal hairline, hypertelorism, ptosis, blepharophimosis, high arched eyebrows, flat nasal root with antevert nostrils and short nose, long and smooth philtrum, thin upper lip with triangular mouth, microretrognathia, high arched palate, dental anomalies including malocclusion and microdontia, large low-set ears, short neck, broad chest with widely spaced nipples, micropenis, bilateral cryptorchidism which required orchiopexia (Figure 1a, 1b). He also had bilateral hearing impairment which required bilateral cochlear implant, immune deficiency with low level of IgE and IgG with recurrent airway infections, laryngomalacia, congenital heart malformations (patent ductus arteriosus, ventricular septal defect, dextraposition of aorta, right bundle branch block), multiple hypophyseal hormone deficiency with low

levels of parathormone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone. He also had growth and psychomotor retardation. However developmental test could not be performed to the patient. Conventional cytogenetic analysis with standard G-banding revealed the karyotype as 46,XY,rec(4)dup(4p14p16.3)del(4q34.3q35) (Figure 2a).



Figure 1 a, b. Facial dysmorphic features of patient (5 years old). Note the low frontal hairline, high arched eyebrows, ptosis, antevert nares, long philtrum, thin upper lip.

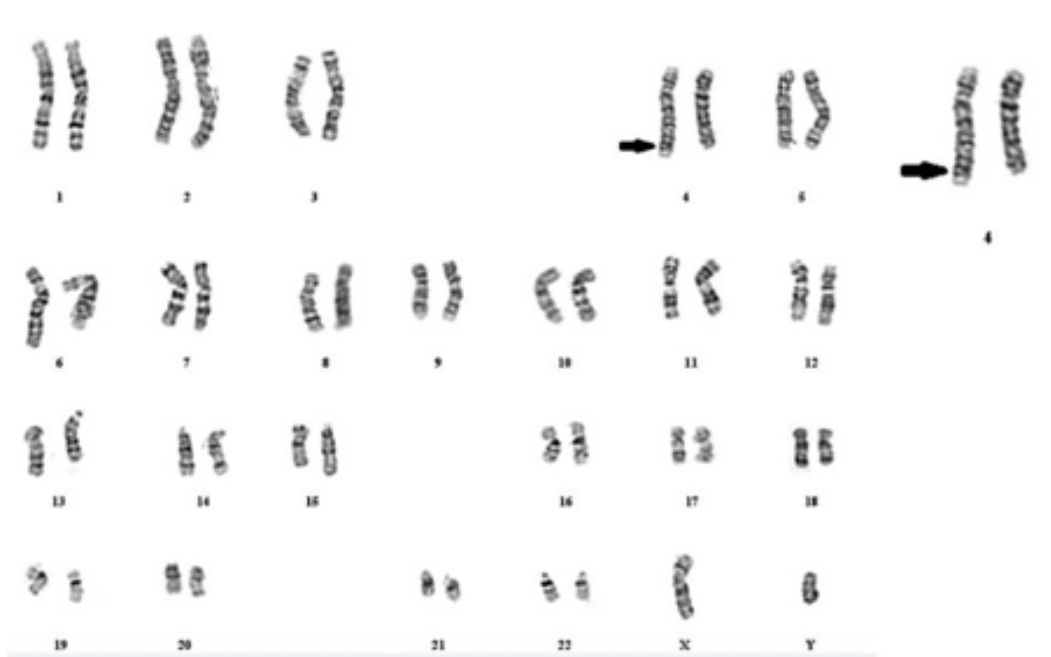


Figure 2a. Karyotype of the patient with standard G-banding. Note the additional 4p terminal bands on 4q (arrow).

Fluorescence in-situ hybridization (FISH) analysis with sub-telomeric probes for 4p and 4q showed duplication of 4p and deletion of 4q in recombinant chromosome 4. His parents' chromosomal analysis and sub-telomeric FISH analysis were both normal.

Results

Conventional cytogenetics

Chromosome analysis of the patient and his parents were performed from cultured peripheral lymphocytes using standard G-banding and revealed 46,XY,rec(4)dup(4p14p16.3)del(4q34.3q35) for the proband (Figure 2a) while the parents had normal constitutional karyotypes.

Fluorescence in-situ hybridization

Duplication of 4p and deletion of 4q in the recombinant chromosome 4 were confirmed by 4p and 4q specific sub-telomeric probes. On the recombinant chromosome 4, double and symmetrical signals of the 4p sub-telomeric probe were detected, however, no signal for 4q was observed (Figure 2b).

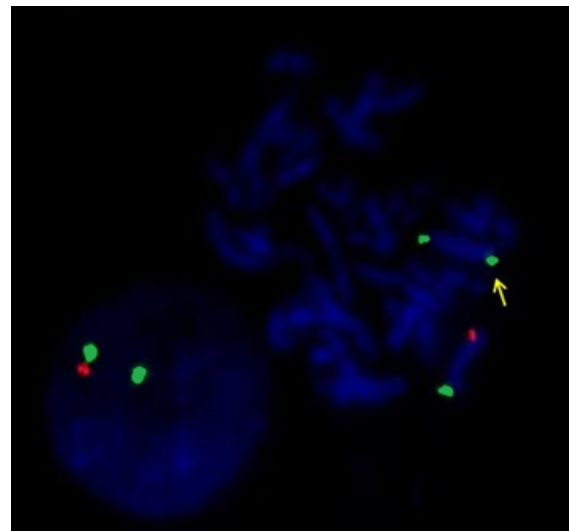


Figure 2b. Duplication 4p, deletion 4q detected on recombinant chromosome 4 by sub-telomeric FISH probe (Chromoprobe Multiprobe- T System, CytoCell Ltd., Cambridge, UK). Arrows indicate the duplicated 4p material on both ends of the chromosome (green signals).

Array CGH

We detected 35949,8 Kb duplication on 4p and 13281,1 Kb deletion on 4q by using Affymetrix CytoScan® 750K SNP array (Affymetrix Inc., California, USA) (Figure 3). There are 104 and 24 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) listed genes in the duplicated and deleted regions respectively. Thirty of the duplicated and 10 of the deleted genes were associated with clinical phenotypes. The patient's final karyotype was reported as 46,XY,rec(4)dup(4p16.3p14)del(4q34.4q35).arr[hg19]4p16.3p14(68,345-36,018)x3,4q34.3q35(177,676,319-190,957,460)x1.

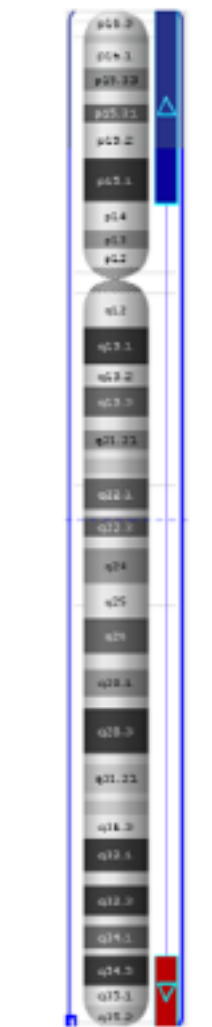


Figure 3. Gene view output from Chromosome Analysis Suite (ChAS) software (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA). The top line shows the segmental copy number state where the blue bar indicates gains and the red bar indicates the losses, consistent with the following graphics located below. The bottom graph shows the

Log2 ratio data for two which is plotted by position along chromosome. Approximately 36 Mb duplication and 13.3 Mb deletion at chromosome 4 was determined. Individual probes are represented as dots according to their position in the genome. Vertical bars indicate individual genes, their position in the genome, and size.

Discussion

We reported a case with de novo recombinant chromosome 4 which had the largest deletion and duplication in the literature, to the best of our knowledge, in this clinical report. Recombination of chromosome 4 is a very rare event with eighteen reported cases in the literature up to date [1-10]. Ten of them were because of parental pericentric inversions of chromosome 4 (6 paternal/ 4 maternal). Except for our case only one case in the literature has been reported to be de novo [4]. FISH was only performed to four of all reported cases [8-10] and only two of them were confirmed with array CGH [9-10]. According the literature, all cases have the same or very close breakpoints, within sub-bands p13~p15 and q35 (Table 1).

As shown in table 1, all cases with recombinant chromosome 4 have similar clinical findings. Due to little changes in breakpoints, there are some differences between clinical findings. Our patient had laryngomalacia, similar to the patient reported by Battaglia et al., and multiple hypophyseal hormone deficiency reported to be the first case in the literature. Loss of several genes including DCTD, ING2, and MLF1IP located on 4qter may be responsible for this entity since these genes are predominantly expressed in thyroid (DCTD), testis and adrenal gland (ING2), and testis (MLF1IP).

There are some clinical findings reported in the literature due to duplication of the distal 2/3 of p arm of chromosome 4: mental retardation, growth retardation, microcephaly, prominent glabella, small forehead, low hairline, deep-set eyes, downslanted palpebral fissures, broad and flat nasal root with bulbous or pug nose tip, trianguler mouth, high arched palate, large low-set posteriorly rotated ears, short neck, widely spaced nipples, joint contractures, malposition of fingers and toes and for male patients, genital anomalies [6-9].

Table 1. Clinical features of the patients with recombinant chromosome 4 and our patient.

	Wilson <i>et al.</i> (1970)	Dallapiccola <i>et al.</i> (1974)	Rethore <i>et al.</i> (1974)	Kieczkowska <i>et al.</i> (1992)	Hirsch and Baldinger (1993)	Battaglia <i>et al.</i> (2002)	Garcia- Heras and Martin (2002)	Stembalska <i>et al.</i> (older proband)	Stembalska <i>et al.</i> (younger proband)	Maurin <i>et al.</i> (2009)	Morteza <i>et al.</i> (2013)	Our patient
Sex	M	F	M	F	F	M	F	F	F	F	M	M
Breakpoints	N/A	p13q35	p14q35	p14q35.2	p15.32q35	p14q35	p15q35	p14q35	p14q35	p15.1q35	p15.1q35	p14q34.3
Size of duplication	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	32 Mb	23.81Mb	35.94Mb
Size of deletion	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4Mb	4.36Mb	13.28Mb
Parental origin	P	P	P	De novo	P	M*	M*	M*	M*	P	P	De novo
Growth retardation	+	+	+	N/A	N/A	+	+	-	-	+	+	+
Psychomotor retardation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Microcephaly	+	+	+	+	N/A	+	+	+	+	-	+	-
Pointed chin	+	+	+	+	N/A	N/A	-	+	+	+	+	+
Thin upper lips	+	+	+	+	N/A	+	-	+	+	+	+	+
Abnormal ears	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Short neck	N/A	+	+	+	N/A	+	+	+	+	+	+	+
Broad chest	N/A	+	+	+	N/A	+	+	+	+	N/A	+	+
Dental anomalies	N/A	N/A	N/A	+	N/A	N/A	+	+	+	-	-	+
Congenital heart defects	-	-	+	N/A	N/A	+	+	-	-	+	+	+
Genital Anomalies	+	-	+	N/A	N/A	+	-	-	-	-	+	+
Laryngomalacia	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Coloboma	+	-	-	N/A	N/A	+	-	-	-	-	-	-
Wide spaced nipples	N/A	+	+	+	N/A	N/A	+	-	-	+	-	+

F: Female, M: Male, M*: Maternal, P: Paternal, N/A: Non-available

Cardiac defects are rarely seen in pure duplication 4p cases. In recombinant chromosome 4 cases cardiac defects and urogenital malformations are probably due to the deletion of 4q terminal bands [9]. Our patient had three genes deleted in this region which are located to 4q35.1 and highly expressed in cardiac tissues; SLC25A4, SORBS2 and PDLIM3. SORBS2 protein is expressed 50 to 200 fold higher in heart than in other tissues. It is important in signal coordination and cell adhesion [9]. PDLIM3 is also highly expressed in cardiac muscle and important for the development of cardiac muscle [9]. SLC25A4, on the other hand, is a member of the mitochondrial carrier subfamily of solute carrier protein genes. SLC25A4, forms a dimer on the mitochondrial membrane, which carries ADP across the inner membrane into the mitochondrial matrix and ATP from the matrix into the cytoplasm [12]. Deletion of 4q35.1 region causes cardiac defects because of the loss of these genes.

In conclusion, we reported a very rare case of recombinant chromosome 4, which has the largest deletion and duplication in the literature. Further cases with similar findings would help the delineation of the findings associated with this chromosomal abnormality.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Wilson MG, Towner JW, Coffin GS, Forsman I. Inherited pericentric inversion of chromosome no. 4. *Am J Hum Genet* 1970;22:679-690.
2. Dallapiccola B, Capra L, Preto G, Covic M, Dutrillaux B. Pericentric inversion of chromosome 4:inv (4) (p13,q35) and trisomy of the short branch of chromosome 4 due to recombination aneusomy. *Ann Genet* 1974;17:115-118.
3. Rethore MO, Dutrillaux B, Job JC, Lejeune J. Trisomy 4p due to recombination aneusomy of an inversion 4 (p14,q35). *Ann Genet* 1974;17:109-114.
4. Kleczkowska A, Fryns JP, van den Berghe H. Trisomy of the short arm of chromosome 4: The changing phenotype with age. *Ann Genet* 1992;35:217-223.
5. Hirsch B, Baldinger S. Pericentric inversion of chromosome 4 giving rise to dup(4p), dup(4q) recombinants within a single kindred. *Am J Med Genet* 1993;45:5-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320450104>
6. Battaglia A, Brothman AR, Carey JC. Recombinant 2 syndrome due to an unbalanced pericentric inversion of chromosome 4. *Am J Med Genet* 2002;112:103-106.
7. Heras JG, Martin J. A rec(4) dup 4p inherited from a maternal inv(4)(p15q35). *Am J Med Genet* 2002;109:226-230. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10353>
8. Stembalska A, Laczmanska I, Schlade-Barsusiak K, Czermarmazowicz H, Murawski M, Sasiadek M. Recombinant chromosome 4 resulting a maternal pericentric inversion an two sisters presenting consistent dysmorphic features. *Eur J Pediatr* 2007;166:67-71. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0214-0>
9. Maurin ML, Labrune P, Brisset S, et al. Molecular cytogenetic characterization of a 4p15.1-pter duplication and a 4q35.1-qter deletion and a recombinant of chromosome 4 pericentric inversion. *Am J Med Genet Part A*;149A:226-231. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32603>
10. Hemmat MX, Hemmat O, Anguiano A, et al. Genotype-phenotype analysis of recombinant chromosome 4 syndrome: an array-CGH study and literature review. *Mol Cytogenet* 2013;6:17. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-17>.
11. Wu Y, Wang Y, Wu Wen S, et al. Recombinant chromosome 4 in two fetuses-case report and literature review. *Mol Cytogenet* 2018;11:48. doi.org/10.1186/s13039-018-0393-1
12. Neckelmann N, Li K, Wade RP, Shuster R, Wallace DC. cDNA sequence of a human skeletal muscle ADP/ATP translocator: lack of a leader peptide, divergence from a fibroblast translocator cDNA, and coevolution with mitochondrial DNA genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:7580-7584. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.21.7580>

In vivo floresan görüntüleme ve in vivo uygulamalarda kullanılan florofor bileşikler

In vivo fluorescence imaging and fluorophores used in in-vivo applications

Erdal Tunç

Gönderilme tarihi: 09.07.2019

Kabul tarihi: 30.09.2019

Özet

Geleneksel olarak kültür ve hücre izlemelerinde kullanılan floresan ışımaya dayalı görüntüleme teknikleri, son on-yıllarda in vivo izlemelerde de kullanılmaya başlanmıştır. Çoğunlukla küçük laboratuvar hayvanlarına uygulanan FLIM, FRET, FRI gibi in vivo görüntüleme düzenekleri hedeflenen bir proteinin veya biyo-molekülün gerçek zaman-mekanda in vivo görüntülerinin alınmasında kullanılırlar. Bu düzenekler genel olarak hayvanın üzerine konacağı sahne, bir floresan uyarıcı ışık kaynağı, gelen ve emisyon ışık filtreleri, kamera aparatı (CCD kamera) ve dataları alıp analiz eden bir yazılım programı elemanlarından oluşmaktadır. Floresan işaretleme esasına dayalı çalışan herhangi bir in vivo izleme sisteminin dizaynı iki adımda gerçekleştirilir; öncelikle izleme için hedef seçilen protein veya biyo-molekül uygun bir florofor ile işaretlenir, daha sonra işaretli biyo-molekül canlı bünyede görüntülenir. In vivo uygulamalarda kullanılan floresan problemler; hedef gözetmeyen problemler, hedefli aktif problemler, hedefli aktive edilebilen problemler ve nano-partiküller şeklinde sınıflandırılabilirler. İlave olarak, bir söndürücüye konjuge floresan problemler, hedeflerine bağlandıktan sonra quantum verimlerini arttıran florofor problemler, organellere spesifik olarak bağlanan floresan problemler, iki foton absorpsiyonu esasına dayalı çalışan floresan problemler, dönebilen konjuge grup içeren florofor problemler ve yakın kızılötesi nanopartiküller diğer önemli floresan prob kategorilerini oluşturmaktadırlar. Genel olarak floresan boya'nın hedef/arka-plan ışımaya kontrastı, hedefine özgün bağlanma, quantum verimi, absorpsiyon ve emisyon dalga boyları, suda çözünürlük, hücreye nüfuz edebilme ve floresan yaşam-süresi gibi özelliklerinin geliştirilmesi; bu boya maddelerini klinik kullanım açısından elverişli hale getirecektir. Bu derlemede floresan ışımaya mekanizması, floresan ışımaya prensibine dayalı olarak çalışan ve önemli görülen in vivo görüntüleme teknikleri ve florofor bileşikler hakkında bilgi verilmesi ve konuyla ilgili önemli çalışmaların gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: Floresan ışımaya, floresan prob, görüntüleme tekniği, biyomolekül.

Tunç E. In vivo floresan görüntüleme ve in vivo uygulamalarda kullanılan florofor bileşikler. Pam Tıp Derg 2020;13:235-247.

Abstract

Fluorescence imaging techniques that are conventionally used in culture and cell assays have started to be used in in-vivo assays in the last decades. In vivo fluorescent assay set-ups such as FLIM, FRET, FRI, which are mostly applied to small laboratory animals, are used for taking spatiotemporal in vivo images of any targeted protein or biomolecule. Those set-ups constitute mainly from animal placement stage, an excitation light source, excitation and emission light filters, camera (charge couple device, CCD) and data collecting/processing software components. Design of any in vivo assay system, which works based on fluorophore labeling, includes two steps; firstly, any targeted protein or biomolecule is tagged with appropriate fluorophore and then, this tagged protein is visualized in the body of living animal. In vivo fluorescent probes can be classified as non-targeting probes, active targeting probes, activable targeting probes and fluorescent nanoparticles. Besides, quencher-conjugated fluorescent probes, turn-on fluorophore probes which increase their quantum yields upon binding to their targets, organelle-specific fluorescent probes, two-photon absorption (TPA) fluorescent probes, rotatable conjugated moiety-containing fluorophore probes, near-infrared (NIR) nanoparticles are other important fluorescent probe categories. In general, fluorescent dyes require improvements in their properties of background/target ratios, specificity, quantum yields, absorption and emission wavelengths, water solubility, cell permeability and fluorescent lifetimes, for use in clinical applications. In this study, it was aimed to review important studies and provide knowledge about general mechanism of fluorescence, some important fluorescence-based in vivo imaging techniques and in-vivo applicable fluorophore compounds.

Key words: Fluorescence, fluorescent probe, imaging technique, biomolecule.

Tunç E. In vivo fluorescence imaging and fluorophores used in in-vivo applications. Pam Med J 2020;13:235-247.

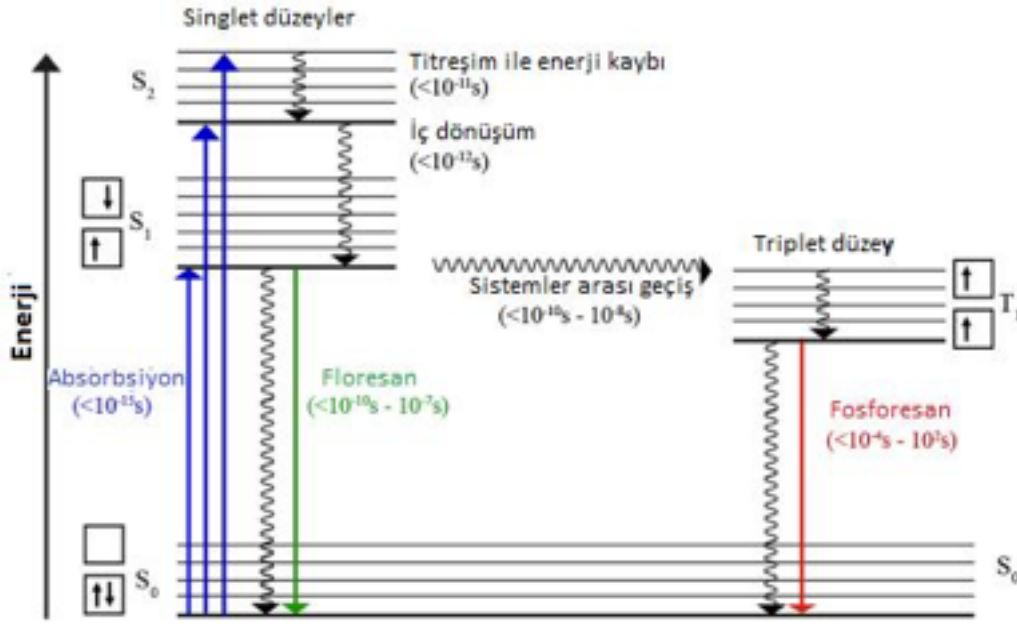
Giriş

Optik görüntüleme teknikleri, gösterdikleri yüksek çözünürlük gücü ve hassasiyetlerinden dolayı uzun yıllardan beri histoloji, biyo-izleme ve mikroskopi uygulamalarında kullanılmaktadırlar [1]. Bu bağlamda ele alınan floresan teknikler, floresan bileşiklerin gerçekleştirdikleri floresan ışımaya olgusunu görüntüleme teknolojisi haline dönüştüren tekniklerdir. Bir dalga boyundaki ışığa maruz kaldığında, daha uzun dalga boyunda ışık üreten maddelere floresan maddeler denir [2, 3]. Kimyasal olarak floresan bileşikler, genellikle aromatik yapıdadırlar ve konjuge pi bağları (moleküler kompozisyonda tekli bağ ile ayrılan çift bağlar) içerirler. Ancak son zamanlarda aromatik olmayan bazı biyomakromoleküllerin ve polimerlerin de (protein fibriller, polipeptidler, poli-amido aminler, poli-etilenimin, çok dallı yapı gösteren poli-amino ester ve poli-ürea dendrimerler) agregat halde ve solüsyon içerisinde floresan özellik gösterebildikleri rapor edilmiştir [4, 5]. Herhangi bir florofor (bir kimyasal bileşiğe bağlandığında ona floresan özellik kazandıran floresan boya maddesi, reaktif boya), bir ışık kaynağından gelen ışığa maruz kaldığında uyarılır ve bu uyarılma sürecinde, florofor molekülün zayıf bağlı elektronlarından biri yüksek enerji düzeylerine çıkar. S1 veya S2 düzeyleri olarak tanımlanan singlet durumlarda (singlet states) elektronun kendi eksenine çevresindeki dönüş yönü (spin) değişmez. Daha sonra elektron temel haline (ground state) geri dönerken (S0) dışarıya enerji verir. Dışarıya enerji verme iki şekilde olur. Floresan molekül ışımaya yapmadan ısı enerjisi yayabilir veya ışımaya yaparak floresan foton yayabilir. Floresan foton yayma durumunda floresan ışımaya gerçekleşmiş olur. Floresan yaşam süresi (birçok floresan protein ve floresan boya için 1 il 5 ns arasındaki bir süre), bir florofor molekülün uyarılmaya bağlı olarak elektronik uyarılma düzeyi olan S1'de ne kadar süreyle kaldığını ifade eder. Kimi durumlarda uyarılmaya bağlı olarak elektron, singlet durumdan triplet duruma (triplet state) geçer. Triplet duruma geçen elektronun dönüş yönü değişir. Elektronun triplet durumdan temel duruma dönerken yaptığı ışımaya fosforesan (phosphorescence) ışımaya denir. (Şekil 1, 2 ve 3'üncü kaynaklardan uyarlanmıştır) [2, 3, 6, 7].

Bütün bu fiziko-kimyasal süreçlerin sonucu olarak floresan bileşik, kendisini uyarın ışığa

(gelen ışığa) nisbeten daha büyük dalga boylu/ daha düşük enerjili ışımaya yapar veya soğurduğu ışıktan farklı renkte ışık verir. Floresan bileşiklerin absorbe ettikleri ışık ile çıkardıkları ışığın dalga boyları arasındaki farka stokes değişimi denir. Elektronların oluşturduğu enerji değişiminin tabiatı gereği stabil ve parlak ışımaya veren florofor bileşiklerin absorbe ettikleri ve çıkardıkları ışıkların dalga boyları 300 ile 700 nm arasında değişmektedir [3, 5, 7, 8]. Ancak bu aralığın dışındaki dalga boylarında absorpsiyon ve emisyon yapan florofor bileşikler de mevcuttur [9-12]. Ultraviyole dalga boylarındaki gelen ışıklar, moleküllerde iyonizasyona yol açtıklarından dolayı floresan uyarıcı ışık olarak kullanılamazlar [3, 5, 7, 8].

Floresan ışımaya dayalı floresan mikroskopi tekniği 1911 yılından beri bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda oluşturulan kompleks düzenekler yardımıyla floresan görüntüleme teknikleri *in vivo* izleme çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. *In vivo* floresan görüntüleme teknikleri olarak FLIM (fluorescence lifetime imaging, floresan yaşam-sürelili görüntüleme), FRET (Förster resonance energy transfer, Förster veya floresan rezonans enerji transferi) ve FRI (fluorescence reflectance imaging, whole body fluorescence reflectance imaging, floresan-reflektans görüntüleme) teknikleri özellikle canlı deneysel çalışmalarda kullanılmaktadırlar. İlk olarak 1946 yılında teorik çerçevesi ortaya konan FRET tekniği *in vivo* protein etkileşim çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Yine FLIM ve FRI teknikleri son yıllarda *in vivo* izlemelerde kullanılmaya başlanan ve *in vivo* görüntüleme açısından gelecek vadede önemli tekniklerdir [1, 2, 13, 14]. Sözü edilen *in vivo* izleme düzeneklerinin etkin kullanımları, uygun floresan boyaların veya florofor bileşiklerin seçilmesini veya kimi durumlarda uygun konjugatların kimyasal olarak sentezini gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda kullanılacak olan ideal bir floresan materyalin *in vivo* ortamda kararlı olması, hedeflenen bölgede toplanabilmesi ve kontrast oluşturarak hedefi görünür hale getirebilmesi gerekmektedir. Yine floresan materyalin yüksek floresan etkinliğe sahip olması, suda iyi çözünbilmesi ve biyolojik bünyeye uyumlu olması göz önünde bulundurulması gereken diğer özelliklerdir [14, 15]. Bu derlemede floresan ışımaya dayalı *in vivo* görüntüleme sistemleri ve yukarıda ifade edilen



Şekil 1. Floresan ve fosforesan ışımaya yol açan foto-fiziksel süreçleri gösteren Perrin-Jablonski diagramı. Diagramda bir sistemdeki elektronların bulunabilecekleri $S=0$, $S=1$ veya $S=2$ olarak ifade edilen farklı enerji seviyeleri verilmiştir. Elektronların spin quantum sayıları ($-1/2$, $+1/2$) ile karakterize açısal hızları vardır. Bir elektronun singlet düzeyi olarak tanımlanan düzende; $S=0$ temel seviyeyi, $S=1$ ilk uyarılma seviyesini göstermektedir. Uygun enerjili bir foton bir moleküle çarptığında, ilgili molekül enerji soğurur (fotonun enerjisini alır) ve bir elektronu quantum dönme sayısını koruyarak, yüksek enerji seviyesine çıkar. İç dönüşüm kavramı, ışımaya olmadan en düşük uyarılma düzeyine (en düşük titreşim düzeyine) geçişi ifade eder. Bir süre sonra ilgili elektron temel enerji düzeyine iner ve bu esnada floresan ışımaya meydana gelir. Kutu içerisindeki oklar farklı düzeylerdeki elektronların dönüş yönlerini göstermektedirler. Okların yönleri göz önüne alındığında elektronların dönüş yönlerinin (spinlerinin) singlet halde değişmediği, ancak triplet halde değiştiği görülmektedir.

ideal bir floresan maddede bulunması gereken özellikleri belli oranlarda taşıyan farklı florofofor bileşikler ve bu bileşiklerin çalışma prensipleri hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir. Dünya ölçeğinde üzerinde çalışmaların sürdüğü *in vivo* floresan görüntüleme teknolojisi ile ilgili olarak oldukça sınırlı miktarda Türkçe literatür bulunmaktadır. Bundan dolayı bu derleme, gelecekte bu konuyla ilgili çalışma yapacak olan araştırmacılara konuya giriş düzeyinde Türkçe kaynak oluşturacaktır.

İn vivo floresan görüntüleme teknikleri

Çok farklı düzenekler geliştirilmiş olmasına rağmen floresan görüntüleme teknikleri temel olarak, floresan mikroskopiye dayalı incelemeler ve floresan ışımaya dayalı makroskobik inceleme düzenekleri olarak kategorize edilebilirler. İn vivo floresan görüntüleme teknikleri, kamera ve uygun filtre sistemlerinden oluşan makroskobik izleme teknikleridir. Bu tekniklerle incelenen

objeler fare, sıçan gibi küçük laboratuvar hayvanlarıdır [15]. Bu derlemede, *in vivo* floresan görüntüleme teknikleri olarak FLIM, FRET ve planar yakın kızılötesi floresan görüntüleme (planar NIR fluorescence imaging, FRI) teknikleri ele alınmıştır [1, 13].

FLIM (Fluorescence lifetime imaging, Floresan yaşam-süreli görüntüleme) tekniği

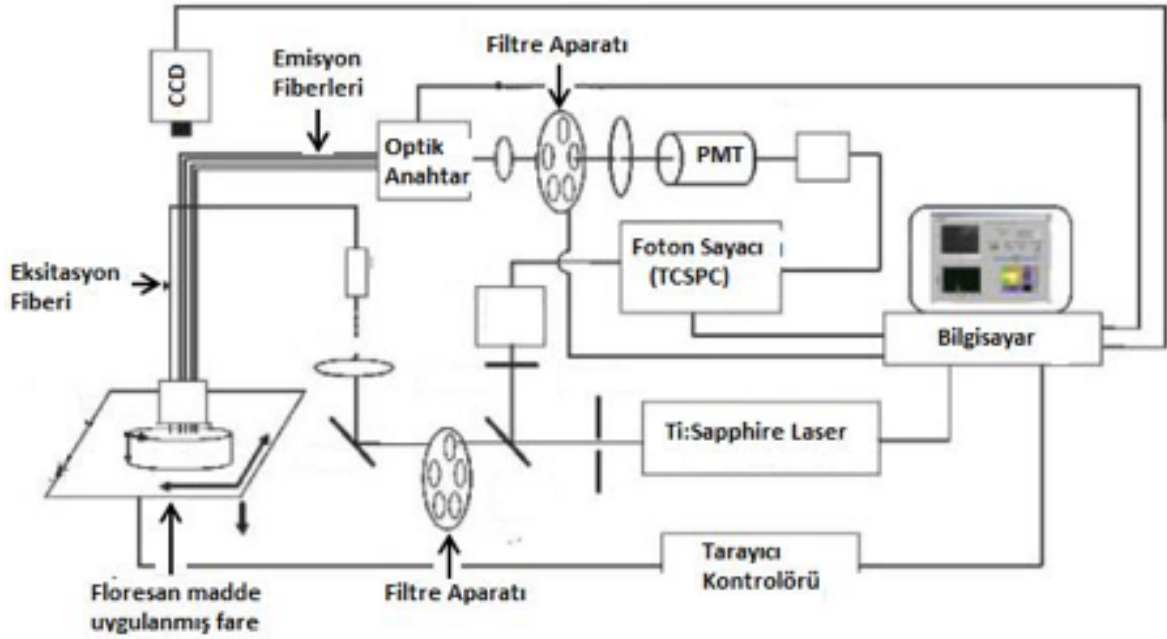
Bir florofofor bileşiğin floresan yaşam-süresi, ilgili florofoforun ortalama olarak ne kadar süreyle uyarılmış halde kalabildiğini ifade etmektedir. Herhangi bir florofoforun yaşam-süresi ısı, pH, viskozite, iyon konsantrasyonu, oksijen doymumu, protein veya moleküllerle yaptığı bağlar gibi moleküler-çevresel etmenlere bağlıdır. Bu derleme kapsamında incelenen birinci *in vivo* floresan görüntüleme tekniği olarak FLIM, canlı doku ortamına verilmiş olan florofofor bileşiklerin karakteristik emisyon yaşam-süreleri arasındaki farklılardan yararlanma ve bu prensibe dayalı

olarak oluşan ışımaların görüntüye çevrilmesi esasına bağlı olarak çalışır. Başka bir ifade ile, özellikle uyarım ve emisyon spektrumları çakışan florofor bileşiklerin uyarılmış halde kalma süreleri (floresan yaşam-süreleri) üzerinden ayrılmaları ve bu farklılığın görüntüleme teknolojisine dönüştürülmesi FLIM tekniğinin esasını oluşturmaktadır [16-18]. Floresan yaşam-süresi, bir florofor bileşiğin yapısal özelliği olmakla birlikte, ilgili floroforun içinde bulunduğu mikro-çevreden de etkilenir. Dolayısıyla FLIM tekniği, izlenen floroforun çevre şartları hakkında da bilgi verir [19]. Bu özelliğin sonucu olarak bazı durumlarda FLIM tekniği, aynı floroforun çevreleriyle değişik etkileşimler içerisinde olan farklı kısımlarının ayırt edilmesinde de kullanılır [20]. Bu prensibe göre çalışan bir FLIM düzeneği; optik anahtar, ayarlanabilir vuruşlu lazer kaynağı, zaman bağdaşımı foton sayacı (time-correlated single photon counter, TCSPC), foto-çoğaltıcı tüp (Photomultiplier tube, PMT), ısı kontrollü tarama sahnesi, ışığı aktaran fiberler, soğutmalı CCD kamera, uygun floresan filtreler, görüntüleri alan ve analiz eden bir yazılım programından oluşmaktadır. Floresan yaşam-süresi görüntüleme, görüntüyü oluşturan datalar, zaman (time domain) veya frekans ölçümleri (frequency domain) esas alınarak alınır ve işlenir [13]. Zaman ölçümlü FLIM düzeneğinde veriler TCSPC sayacı üzerinden okunur. Bu düzenekte incelenecek örnek, yüksek frekansta vuruş yapan lazer ışıkla taranır. Lazer vuruş anı ile oluşan floresan fotonun varış anı arasındaki zaman belirlenir ve bu şekilde tek tek bütün floresan fotonlar için elde edilen datalar kaydedilir. Ayrıca fotonun elde edildiği anda lazer ışığının odaklandığı pozisyonda değerlendirilir. Bu parametrelerin işlenmesiyle fotonların dağılımları ve oluş zamanları (lazer vuruşlarına nispetle) koordinat sistemi üzerinde gösterilir. Sonuçta iki boyutlu taramalardan üç boyutlu data dizileri elde edilmiş olur [20]. Frekans ölçümlü FLIM düzeneğinde ise ölçüm ışığın dalga modeli (analog dalga formu) üzerinden gerçekleştirilir. İncelenecek materyal modüle edilmiş veya vuruşlu ışık ile uyarılır. Neticede gelen uyarıcı ışıkla kıyaslandığında, örnek materyalin yaydığı floresan ışığın modülasyon derecesi düşer ve ışık faz değişimine uğrar. Bu değişim değerlerinin ölçümüne dayalı datalar elde edilir. Başka bir ifade ile gelen uyarıcı ışığa kıyasla örnek materyalin yaydığı floresan ışığın modülasyon derecesinde meydana gelen düşme

ve faz değişimi değerlerinden floresan yaşam-süresi belirlenir [20]. FLIM tekniği, hücrelerin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, protein-protein etkileşim çalışmalarında, protein izleme çalışmalarında ve DNA yapı çalışmalarında kullanılan bir tekniktir. FLIM tekniğine dayalı *in vivo* çalışmalar ile özellikle hastalıkların gelişim seyirlerine bağlı olarak gelişen ve hücre fonksiyonlarını etkileyen moleküler değişimlerin izlenmesi yapılabilmektedir. Özellikle yakın kızıl ötesi floresan problemlerin kullanıldığı FLIM çalışmalarıyla derin dokuların ve tümörlerin gelişim seyirlerinin izlenmesi olanaklı hale gelmektedir [13]. İlave olarak ilaçların vücuttaki dağılımları ve metabolizmaları ile ilgili çalışmalarda, doku canlılığını izleme ve pigmentasyon ile ilişkili deri hastalıkları çalışmalarında FLIM tekniğinden faydalanılmaktadır (Şekil 2, 13'üncü kaynaktan uyarlanmıştır) [16].

FRET (Förster resonance energy transfer, Förster veya floresan rezonans enerji transferi) tekniği

Bu derlemede ele alınan ikinci teknik olarak FRET tekniği, iki floresan bileşik arasında dipol-dipol eşleşmesi mekanizması ile ışısız enerji transferi prensibine dayalı çalışan bir tekniktir. Özgün dalga boylu ışınla uyarılan birinci florofor bileşik (donör), rezonans enerji transferi yoluyla ikinci florofor bileşiği (alıcı) uyarır. Bu şekilde uyarılmış olan alıcı florofor bileşik emisyon yaparak, ortama foton yayar. Rezonans enerji transferinin gerçekleşmesi için donör ve alıcı florofor bileşiklerin çok yakın pozisyonda olmaları (1-10 nm mesafede) ve uygun yönlerde dizilmiş bulunmaları gerekir. Yine FRET'in oluşması için donör emisyonu ile alıcının uyarılma enerjileri arasında spektral uyum olması da gerekir. Bu teknik özellikle protein-protein etkileşim çalışmalarında kullanılmaktadır. Çalışılacak proteinlere, doğal floresan proteinlerle kaynaştırma veya uygun florofor bileşiklere bağlama yöntemlerinden birisi kullanılarak floresan özellik kazandırılır. Bu şekilde floresan olarak işaretlenmiş iki protein arasındaki etkileşim durumu izlenir [6, 21, 22]. Işıma yoğunluğu (steady-state, intensity based) veya floresan yaşam-süresi (FLIM-FRET) prensiplerine göre çalışan FRET görüntüleme düzenekleri bulunmaktadır [21, 23]. Işıma yoğunluğuna dayalı FRET ölçümlerinde donör ve alıcı moleküllerin floresan ışıma yoğunlukları



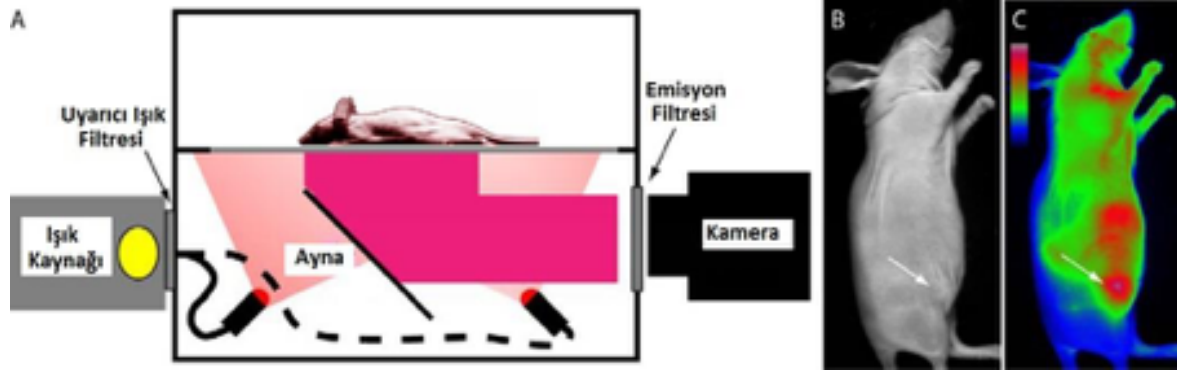
Şekil 2. A) FLIM (Fluorescence lifetime imaging, Floresan yaşam-sürelili görüntüleme) tekniği ile in vivo fare izleme düzeneğinin şematize gösterimi.

konsantrasyona bağlıdır. FLIM-FRET tekniğinde ise donör bileşiğin floresan yaşam-süresinin ölçülmesi esastır [20]. Çalışılan proteinlerin floresan proteinlerle füzyon yapması esasına göre oluşturulmuş FRET düzenekleri olduğu gibi, floresan boyalarla işaretleme esasına göre oluşturulmuş olan FRET düzenekleri de bulunmaktadır [22-24].

FRI (Fluorescence reflectance imaging, Floresan-reflektans görüntüleme) tekniği

Üçüncü olarak planar yakın kızılötesi floresan görüntüleme tekniğinde fare veya sıçanlara verilen floresan probalar, FRI sistemi ile izlenir (Şekil 3, 1'inci kaynaktan uyarlanmıştır). Bu teknik, birden fazla hayvanın bir anda izlenmesini olanaklı kılan ve kolay görüntü analizine olanak sağlayan önemli bir tekniktir. Bir planar yakın kızılötesi floresan görüntüleme düzeneği, başlıca; üzerine hayvanların konacağı destek düzeneklerini içeren görüntüleme kabini (light-tight imaging chamber), CCD (charge coupled device) kameraya dayalı prelinik FRI sistemi, geniş bantta ışık yayan (xenon) ışık kaynağı, uyarıcı ışık filtreleri, emisyon ışık filtreleri,

soğutmalı dijital kamera ve görüntüleri toplayan ve analiz eden bir software programı parçalarından oluşmaktadır. Düzenek kabaca şöyle çalışır: Kullanılan floresan probun absorpsiyon ve emisyon dalga boylarına uygun floresan filtreler seçilir. Uyarıcı ışık kaynağı ile denek hayvan arasına, emisyon filtresi denek hayvan ile kamera arasına yerleştirilir. Anestezik madde (%2 izofluran veya 100 mg/kg ketamin-10 mg/kg ksilazin kokteyli maddelerinden birisi) verilerek uyuşturulmuş olan hayvan, görüntüleme kabini içerisindeki platformun üzerine yerleştirilir. Denek hayvanın platforma, esas görüntü alınacak vücut bölgesinin (region of interest, ROI) kameranın görüş açısı içerisinde olacak şekilde yerleştirilmesi, istenen görüntünün elde edilmesi açısından önemlidir. Kamera ve ilgili yazılım programı yardımıyla görüntüler toplanır ve analiz edilir. Son olarak hayvan, soğutma yastığı (warming pad) üzerine alınır ve uyanması beklenir [1]. Yukarıda ana-hatlarıyla ifade edilen görüntüleme düzeneklerinin istenen verimde çalışması, takibi yapılacak olan protein veya moleküllerin uygun floresan işaretleyicilerle işaretlenmiş olmasına bağlıdır.

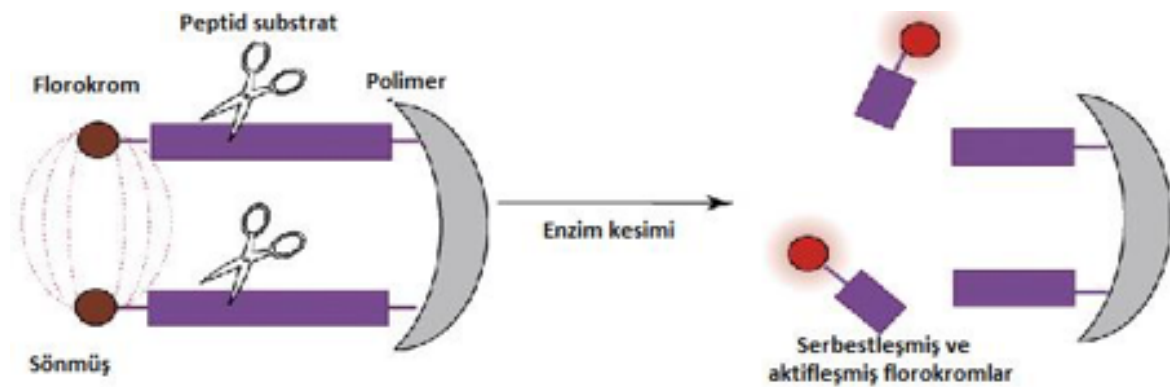


Şekil 3. A) Planar FRI sisteminin basit şematize görünümü. B) Subkutanöz tümörü bulunan farenin aydınlık saha görüntüsü. C) Aynı farenin yakın kızılötesi floresan proba (630 nm' de uyarılan ve 700 nm'de emisyon yapan IntegriSense 680 probu) işaretli görüntüsü.

Önemli floresan problemler

Floresan görüntüleme düzeneği oluşturmak üzere kullanılan problemler, hedef gözetmeyen problemler ve hedefli problemler olarak kategorize edilebilirler. Hedef gözetmeyen problemler, sistemik izlemelerde kullanılmaktadırlar. Bu tip problemler, deney hayvanlarında (sıçan, fare, domuz) kan akımı, klirens, damar izleme ve lenf nodlarının takibi çalışmalarında kullanılmaktadırlar. Hedefli problemler, (florokrom, florofofor veya kromofor bileşikler) hedef bölgedeki hücrelerin reseptörlerine bağlanan ligandlara konjugat olarak bağlanırlar [15, 25]. Hedefli problemlere örnek olarak kanserli hücrelerin takibinde kullanılan ve kanser hücrelerine bağlanan ligandlara konjuge olan problemlerden söz edilebilir. Bu tip izleme düzeneklerinde hedefli problemlerin konjuge oldukları ligandlar, kanserli hücrelere özgü yüzey reseptörlerine bağlanırlar. Sözü edilen ligandlar küçük moleküller, peptidler, proteinler veya antikorlar olabilirler. Bu kategori hedefli problemler,

aktif problemler (active probes) olup, özgün dalga boylu ışıkla uyarıldıklarında hemen floresan ışığa yaparlar. Bunlara ilave olarak aktive edilebilen hedefli problemler (activable probes) denilen bir grup problem, enzim çalışmalarında kullanılmaktadırlar. Bu problemlerin çalışma sisteminde; iki veya daha fazla kromofor bileşik, aktivitesi test edilecek enzimin özgün olarak kesebildiği bir peptid bağlayıcı aracılığıyla belli bir yakınlık derecesinde bağlanırlar. Bu öyle bir yakınlık mesafesidir ki, bu şekilde bağlı oldukları halde birbirlerinin floresan emisyonlarını söndürürler ve nihayetinde problemler bağlı halde floresan ışığa meydana getiremezler. Ancak, tutundukları peptid bağlayıcıların kırılması ve serbestleşmeleri durumunda floresan bileşikler normal floresan işlevlerini görmeye başlarlar. Bu durumda florofofor bileşiklerin serbestleşmeleri ve normal floresan işlevlerini görmeye başlamaları, ilgili enzimin peptid bağlayıcıyı kestiği anlamına gelir (Şekil 4, 15'inci kaynaktan uyarlanmıştır) [15].



Şekil 4. Enzimatik kesim ile aktifleşen yakın kızılötesi florojenik problemlerin çalışma mekanizmalarının şematize görünümü.

Herhangi bir florofor bileşik hedef molekülüne (örneğin aminoasite veya proteine) doğrudan bağlanabilir veya floresan özelliği olmayan başka bir bileşikle konjugat oluşturmuş halde hedef molekülüne yönlendirilebilir. Konjuge florofor bileşik düzeneğinde, floresan özelliği olmayan bileşik hedef moleküle bağlanmadan önceki süreçte söndürücü (quencher) görevini üstlenir ve florofor bileşiğin ışımaya yapmasını engeller. Ancak hedef molekül ile etkileşme olduğunda, konjuge çifti oluşturan söndürücü bileşik ile floresan ışımaya yapacak olan bileşik arasındaki kimyasal bağ kırılır ve serbestleşen florofor bileşiğin gerçekleştirdiği floresan ışımaya görünür hale gelir. Bu durumda floresan ışımaya gözlenmesi, konjuge florofor bileşiklerin hedef molekülleri ile etkileştikleri anlamına gelir. Örneğin biyotiyol (biothiol) bileşikler (sistein, homosistein, glutatyon) ile etkileşen kumarin-malonitril (coumarin-malonitrile) konjuge floresan bileşikleri bu şekilde çalışmaktadırlar. Bu düzenekte kumarin florofor, malonitril söndürücü olarak görev yapar [26]. Geliştirilmiş olan bazı florofor problemler ise hedef moleküllere bağlanmadıkları sürece ışımaya yapmazlar veya düşük düzeyde ışımaya yaparlar. Ancak hedeflerine bağlandıktan sonra ışımalarını yoğunlaştırırlar (quantum verimlerini arttırmaları). Bu tip problemlerin ayrıca söndürücü moleküllerle konjuge edilmeye ihtiyaçları yoktur. Örneğin Alzheimer hastalığına bağlı olarak beyinde oluşan amiloid- β plaklarına bağlanan DANIR floroforlar bu kategoride değerlendirilen problemlerdir [26, 27]. Yine albümin proteinine bağlandıktan sonra floresan ışımalarını anlamlı düzeyde arttıran uzak kızıl-ötesi spektrumdaki indosiyanın türevi ile kan beyin bariyerini aşarak β -amiloid peptide bağlandıktan sonra aktifleşen yakın kızıl-ötesi spektrumdaki NIAD-4 florofor bileşikleri bu kategoride değerlendirilebilirler [15]. Ayrıca hücre zarına, lizozomlara ve mitokondrilere spesifik olarak bağlanabilen lipofilik floresan problemler geliştirilmiştir. Bu problemler sayesinde sözü edilen organeller *in vivo* olarak izlenebilmektedirler. Bu tip problemlere örnek olarak son zamanlarda geliştirilmiş olan ve lizozoma bağlanabilen CTNF126 (cell-tracking NIR fluorophore 126, hücre izleyen yakın kızıl-ötesi florofor 126) probundan söz edilebilir. Yine CTNF103 floresan probu bu kategoride değerlendirilebilir [28]. Benzer şekilde mitokondri organeline bağlanan ve mitokondrinin canlı olarak izlenmesini olanaklı kılan florofor bileşikler de mevcuttur. Mitokondriye seçici

bir şekilde bağlanan ve splendor adı verilen florofor bileşik BTM (2,1,3-benzothiadiazole) türevi olarak sentezlenmiştir. Spesifik olarak mitokondrinin iç ve dış zarında bulunan adenin nükleotid translokaz (ANT) molekülüne bağlandığı düşünülmektedir. Bu şekilde mitokondriye bağlanan splendor, yeşil floresan ışımaya vererek mitokondrinin canlı olarak izlenmesini olanaklı kılmaktadır [29]. Bazı floresan problemler canlı hücrede ancak yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu ortamında, örneğin lizozomlarda, proton bağladıktan sonra ışımaya yapmaya başlarlar. H-ICG (H-indocyanine green, H-indosiyanın yeşili) ve pH duyarlı siyanin (pH-sensitive cyanine) boya ları bu tip problemlere örnek gösterilebilir [1].

İki fotonun lineer olarak absorbe edilmesi ve buna bağlı olarak floresan uyarımın meydana gelmesi esasına göre çalışan floresan problemler (floreforlar) da mevcuttur. Bu düzenekte uygulanan tek fotonun enerjisi floresan uyarım için yeterli değildir. Özellikle enerjisi düşük dolayısıyla dalga boyu büyük fotonlarla uyarılan floroforlar bu kategoride ele alınmaktadırlar. Bu floroforlar büyük dalga boylu ışıkla çalıştıkları için özellikle derin doku çalışmalarında, tek foton floroforlara göre daha kullanışlıdırlar. Bu tip problemlerin çalışma düzenlerinde, florofor bileşik, uyarıcı lazer ışığın fokus yaptığı bölgeden uyarılır (iki foton absorbe eder), bu durum hem çözünürlüğü artırır ve hem de istenen spesifik ışımaya net olarak elde edilmesini (arka-plan floresan ışımaya minimum düzeyde olmasını) sağlar. Squarinler (squaraine dyes), BODIPY, pirimidinyum (pyridinium), pirimidin (pyrimidine), ve trifenilamine (triphenylamine) türevleri iki foton absorpsiyonu esasına göre çalışan önemli florofor bileşiklerdir [26, 30, 31]. Yine voltaja duyarlı sentetik sRhoVR (sulfonated rhodamine voltage reporters) florofor bileşikleri bu kategorinin içinde değerlendirilebilirler. Bu floroforlar canlı dokuya uygulandıklarında hücrelerin plazma zarlarına lokalize olmakta (örneğin nöronların zarlarına) ve membranda depolarizasyon olması durumunda floresan ışımalarını arttırmaktadırlar. sRhoVR floroforları kültür hücrelerinde ve canlı hayvanlarda uzun süreli takibi gerektiren membran potansiyeli çalışmalarında kullanılabilirler [31].

Bazı florofor bileşikler dönebilen konjuge gruplar (rotatable conjugated moiety) içerirler. Dönebilen konjuge grubun serbest

olarak döndüğü koşullarda (viskoz olmayan ortamlarda) ilgili floresan bileşik floresan ışımaya yapamaz. Ancak dönebilen konjuge grubun kısıtlı olarak dönebildiği koşullarda (viskoz ortamlar) ilgili floresan bileşik ışımaya yapar. Çiftli membran sistemi ile çevrili mitokondri yüksek viskozite göstermektedir. Bundan dolayı mitokondri ile ilgili görüntüleme çalışmalarında bu tip dönebilen konjuge grup içeren florofor bileşikler kullanılabilirler [26].

Organik floroforların yanı sıra, son yıllarda *in vivo* görüntüleme için kullanılmak üzere yakın kızılötesi floresan nano-partiküllerin (NIR nanoparticles) geliştirilmesine dönük çalışmalar yapılmaktadır. Yarı iletken nano-kristal tabiatındaki quantum lekeleri (Quantum Dots, QDs) bu bağlamda önemlidirler. Dar ve ayarlanabilir emisyon bantları, yüksek molar tükenim katsayıları, yüksek quantum verimleri, geniş ve etkili Stokes değişim değerleri ve fotosolmaya dirençli olma gibi özellikleri, quantum lekelerini *in vivo* görüntüleme açısından elverişli hale getirmektedir. Quantum lekeleri kadmiyum telurid (cadmium telluride) ve indiyum fosfamid (indium phosphamide) gibi bileşiklerin oluşturdukları materyallerden oluşmaktadır. Bu nano-partiküller 2 ile 10 nm eninde olup 200 ile 10.000 arasında değişen sayıda atom içerirler. Önceleri görünür ışık spektrumunda emisyon yapan quantum lekeleri biyolojik uygulamalarda kullanılırken, son zamanlarda yakın kızılötesi spektrumda emisyon yapan quantum lekelerinin geliştirilmesi üzerine çalışılmaktadır. Ebatlarına, kimyasal kompozisyonlarına ve yüzey kimyalarına bağlı olarak emisyonlarının görünürden kızılötesine kolayca değiştirilebilmesi quantum lekelerini biyolojik kullanım için çok elverişli hale getirmektedir. Quantum lekeleri hücre mikroskopisi uygulamalarının yanı sıra canlı hayvan incelemelerinde de kullanılabilirlerdir. Kızılötesi quantum leke partikülleri hayvanlara subkutanöz veya intravenöz olarak enjekte edilmek suretiyle canlı hayvanda amaçlanan izleme yapılabilir. Bu şekilde fare ve domuzlarda kan damarları ve lenfatik sistem izlemeleri yapılmıştır. Yine bir çalışmada bovin serum albümini ile kaplanmış CdMnTe/Hg quantum leke partikülleri anjiyografik kontrast ajanı olarak kullanılmıştır [1]. Kadmiyum, teluryum ve selenyum gibi elementlerin akut ve kronik toksik etki

göstermeleri, bu gibi elementlerden oluşmuş quantum leke partiküllerini *in vivo* izleme açısından sakıncalı hale getirmektedir [1].

Yakın kızılötesi boyalara bağlanmış nano-partiküller (NIR dye-labeled nanoparticles) *in vivo* görüntüleme amacıyla kullanılan farklı bir grup floresan bileşiği ifade etmektedir. Bu bileşiklerin çekirdek kısımlarını yakın kızılötesi floresan boya oluştururken, kabuk kısımlarını silika, kalsiyum fosfat veya organik nano-partiküller oluşturmaktadır. Nano-partiküller yakın kızılötesi boyalara kovalent veya kovalent olmayan bağlarla bağlanabilirler. Bazı özellikleri bu tip bileşikler *in vivo* izleme açısından avantajlı hale getirmektedir. Kabuk yapısı yakın kızılötesi boyaları koruduğu için yüksek fotokararlılık (maruz kalınan ışığın kimyasal etkisine gösterilen direnç) gösterirler. Kabuk partikülleri hidrofilik materyallerden oluşturulmak suretiyle ilgili bileşiğin sudaki çözünürlüğü artırılabilir. Bileşiği oluşturan boya ve nano-partikül molekül sayıları arasındaki oran değiştirilerek bileşiğin floresan özelliği artırılabilir. Yine farklı biyo-molekülleri, kabuk yapısında bulunan fonksiyonel gruplara konjuge etmek suretiyle çoklu fonksiyon gösteren nano-partiküller oluşturulabilir. İndosiyanın yeşili boyasına bağlanmış silika nanopartiküller kullanılarak sıçanlarda *in vivo* izleme yapılmıştır [1].

Görünür spektrumda ışımaya veren florofor bileşiklere kıyaslandıklarında yakın kızıl ötesi florofor bileşikler dokudan geçerken daha az foton kaybına uğrarlar, çözünürlük ve dokuya nüfuz edebilme özellikleri de daha yüksektir. İlave olarak görünür ışık spektrumundaki florofor bileşiklere kıyasla daha düşük düzeyde oto floresan (uyaran etkisi dışında kendiliğinden floresan ışımaya yapma) özellik gösterirler [1, 26]. Her ne kadar 700-1000 nm arası dalga boylarında ışımaya yapan florofor bileşikler yakın kızıl ötesi olarak kabul edilirlse de, *in vivo* izleme için kullanılan florofor bileşiklerin çoğunluğu 700-900 nm arası dalga boylarında ışımaya yaparlar [1, 26]. Yakın kızıl ötesi florofor bileşiklerin bağlandığı organik moleküller (çeşitli peptidler, antikolar ve siRNA), NIRF (near infra-Red fluorescence optical imaging, yakın kızılötesi floresan görüntüleme) görüntüleme tekniği ile *in vivo*/sistemik olarak izlenebilmektedirler. Derin dokuda canlı izlemenin mümkün hale geldiği bu teknik ile yürütülen bir çalışmada;

farelerde, deneysel olarak oluşturulan romatoid artrit olgusuna bağlı olarak gelişen kırıkdağ hasarı izlenmiştir. İzleme düzeneği için tip II kollajen proteinine bağlanan MMP750 ve Alexa Fluor 680 floresan boya ları farelere sistemik olarak verilmiş ve *in vivo* görüntüleme sistemi ile izleme yapılmıştır. İzleme düzeneği, romatoid artrit olgusuna bağlı olarak gelişen kırıkdağ hasarını başarı ile göstermiştir [1, 32]. Yine yakın kızılötesi spektrumda ışımaya yapan florofor bileşiklerin imaj destekli cerrahi operasyonlarda, alınacak dokuların görüntü eşliğinde daha hassas bir şekilde alınmasının yolunu açacağı öngörülmektedir. Bu şekilde cerrahi operasyonların etkinliğinin artırılması hedeflenmektedir. Örneğin tümoral dokuların temizlenmesi operasyonlarında *in vivo* uygulanabilen bu florofor bileşiklerden faydalanılabilir [26]. *In vivo* ve *in selulo* çalışmalarda kullanılan bazı florofor bileşikler ve özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Floresan ışımaya dayalı görüntüleme tekniklerinin avantajları-dezavantajları ve konuyla ilgili gelecek perspektifleri

Floresan görüntülemeye dayalı teknikler; üzerinde çalışılan canlı organizmaya müdahaleyi gerektirmeyen, canlı dokuda olağın hüresel işlevleri bozmayan, yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilmesini sağlayan, kesin sonuç veren, hassas ve ucuz tekniklerdir [26]. Klinik kullanım açısından floresan boya ların bazı özelliklerinin ileriye götürülmesi gerekmektedir. Bu bağlamda floresan boya ların hedef/arka-plan ışımaya kontrastı (target:background ratio), hedefine özgün bağlanma, quantum verimi, absorpsiyon ve emisyon dalga boyları, suda çözünürlük, hücreye nüfuz edebilme ve floresan yaşam-süresi gibi özelliklerinin geliştirilmesi; bu boya maddelerini klinik kullanım açısından elverişli hale getirecektir. Yine ideal bir floresan boya maddesinin optik/fiziksel kararlılık göstermesi ve sitotoksik etki göstermemesi de gerekmektedir [26]. *In vivo* ve canlı hücre

çalışmalarında hücreye veya dokuya dışarıdan verilen floresan ajanın yapacağı ışımaya yanısıra, hücrede bulunan NADH, FAD, flavinler, keratin, kollajen, elastin, triptofan, tirozin, porfirin, lipofusinler, retinol ve melanin gibi bazı biyolojik maddelerin de oto-floresan ışımaya yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Anılan biyolojik maddelerin oto-floresan ışımaya oluşturmaları, sinyal karışımına ve istenen floresan sinyallerin net olarak alınmamasına yol açabilir. Endojen florofor bileşikler olarak kabul edilmekte olan bu oto-floresan bileşikler her hücreye özgün bir oto-floresan özellik kazandırmaktadırlar. Hücre gruplarının bu özgün oto-floresan özellikleri, onların doku veya organ ortamında tespitine ve bazı hastalık durumlarında geçirdikleri değişimlerin değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir. Halihazırda oto-floresan özellik, kolon-rektum ve akciğer kanserlerinin tanısında kullanılmaktadır [17, 33]. Klasik floresan boyama ve floresan reporter genlerle izleme düzeneklerinin yanısıra floresan görüntülemenin bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri ile bir araya getirildiği multimodal düzenekler, daha ileri canlı izlemeler yapılmasını kolaylaştırmaktadırlar. İfade edilen çok kısımlı kompleks teknikler, özellikle fotonların yeterince penetre olamadıkları kalın dokularda ve üç boyutlu görüntü elde edilmesi çalışmalarında yararlı olmaktadır [15]. Sonuç olarak, bu çalışma kapsamında önemli görülen floresan görüntüleme teknikleri ve florofor bileşikler hakkında verilen bilgiler, bu konu hakkındaki çok geniş literatürden çok küçük bir kesit niteliğindedir. Bu konudaki teknolojilerin devamlı olarak ilerlemesi, daha fazla moleküler hedefin ve hastalığın *in vivo* olarak izlenmesini olanaklı kılacaktır. Özellikle floresan nanopartiküllerin gelecekte daha yaygın olarak *in vivo* izlemelerde kullanılacakları öngörülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Tablo 1. Yaygın olarak kullanılan florofofor bileşikler ve özellikleri.

Adı	PADB (nm)	PEDB (nm)	Bağlandığı önemli ligandlar	Önemli özellikleri	Kaynak
Alexa Fluor 750	752	776	Triozin-ilişkili proteinin(TRP2) antikoruna bağlanırlar	İn vivo çalışmaya uygun	salk.edu [9] Fenton et al [10]
Indocyanine green	750-810	>800	Plazma albümin, HDL, LDL	İn vivo çalışmaya uygun Toksik değil, Yarı ömrü kısa	Zhang et al [1] Yoneya et al [11] Alander et al [12]
Squarainler	630	650		Yakın kızıl-ötesi İn vivo izleme için uygun	Zhang et al [1] Freidus et al [26]
Fluorescein	495	519		pH duyarlı, Tıbbi tanı uygulamalarda görüntüleme ajanı kullanılmaktadır.	salk.edu [9] Robertson et al [33] Alford et al [34]
Bodipy FL	503	512	İlaç, peptid, karbonhidrat	İn vivo çalışmaya uygun	salk.edu [9] Giedt et al [35] thermofisher.com [36]
Bodipy R6G	528	547	Phalloidin ve Arg-Gly-Asp (RGD) peptid'e konjuge olabilmektedir	Radyoaktif versiyonu in vivo çalışmada kullanılmış	Alford et al [34] emu.uct.ac.za [37] Liu et al [38]
Cy 5.5	675	694		İn vivo çalışmaya uygun	salk.edu [9] Lee et al [39]
Niad-4	475-480	625-650	B-amiloid	İn vivo çalışmaya uygun	Rao et al [15] Bae et al [40]
Tokyo green	491	510		Hidrofobik, Toksik değil	Alford et al [34] Mottram et al [41]
Oregon green	490-496	514-524	Türevi kalsiyum indikatörü	Türevi, hücre içi kalsiyum düzeylerinin İn vivo izlenmesinde kullanılmıştır	Alford et al [34] Mottram et al [41] Cirillo et al [42]
Rhodamine 110	505	527	Enzim aktivite çalışmalarında kullanılmaktadır	Canlı hücrelerde çalışılmış	Alford et al [34] Beija et al [43]
Rhodamine X (6-carboxy-X-rhodamine,6-ROX)	575	602	GmSA ile konjuge formu D-galaktoz reseptörü,Hücre-içi civa sensörü	İn vivo çalışmaya uygun	Alford et al [34] Zhang et al [44] Hama et al [45]
6-TAMRA (6-carboxytetra methylrhodamine)	555	580	G5 dendrimer-leri ve folik asit ile konjuge halde folik asit reseptörüne bağlanır	İn vivo çalışmaya uygun	Alford et al [34] Thomas et al [46]
Rhodol türevleri	490-550	520-580		Foto-kararlıdır, İyon izlemeleri için uygundur	Whitaker et al [47] Poronik et al [48] Li et al [49]
Texas red	588-589	601-615	Dana serum albüminine konjuge olabilmektedir	İn vivo çalışmaya uygun	salk.edu [9] Alford et al [34] Miller et al [50]

PADB: pik absorpsiyon dalga boyu, PEDB: pik emisyon dalga boyu, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, LDL:düşük dansiteli lipoprotein, GmSA: galaktozamine konjuge serum albümini.

Kaynaklar

1. Zhang X, Bloch S, Akers W, Achilefu S. Near-infrared molecular probes for *in vivo* imaging. *Curr Protoc Cytom* 2012;chapter12:unit12.27. <https://doi.org/10.1002/0471142956.cy1227s60>
2. Suhling K, Hirvonen LM, Levitt JA, et al. Fluorescence lifetime imaging (FLIM): basic concepts and some recent developments. *Med Photon* 2015;27:3-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medpho.2014.12.001>
3. Sauer L, Andersen KM, Dysli C, Zinkernagel MS, Bernstein PS, Hammer M. Review of clinical approaches in fluorescence lifetime imaging ophthalmoscopy. *J Biomed Opt* 2018;23:091415. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.9.091415>
4. Li Q, Tang Y, Hu W, Li Z. Fluorescence of nonaromatic organic systems and room temperature phosphorescence of organic luminogens: the intrinsic principle and recent progress. *Small* 2018;14:e1801560. <https://doi.org/10.1002/sml.201801560>
5. Basic principles of fluorescence spectroscopy. Available at: https://application.wiley-vch.de/books/sample/3527316698_c01.pdf. accessed data 18 Mart 2019. (Accessed March 18, 2019.)
6. Süel G. Use of fluorescence microscopy to analyze genetic circuit dynamics. *Methods Enzymol* 2011;497:275-293. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385075-1.00013-5>
7. Hausteine E, Schwillle P. Trends in fluorescence imaging and related techniques to unravel biological information. *HFSP J* 2007;1:169-180. <https://doi.org/10.2976/1.2778852>
8. Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. Radiation in medicine: origins, risks and aspirations. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014;2014:437-448. <http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2014.57>
9. Table of fluorochromes. Available at: <https://www.salk.edu/pdf/fluorochrome-table.html>. accessed data 3 Mayıs 2019. (Accessed May 3, 2019.)
10. Fenton KE, Martirosyan NL, Abdelwahab MG, Coons SW, Preul MC, Scheck AC. *In vivo* visualization of GL261-luc2 mouse glioma cells by use of Alexa Fluor-labeled TRP-2 antibodies. *Neurosurg Focus* 2014;36:E12. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2013.12.FOCUS13488>
11. Yoneya S, Saito T, Komatsu Y, Koyama I, Takahashi K, Duvoll-Young J. Binding properties of indocyanine green in human blood. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1286-1290
12. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/940585>
13. Hassan M, Riley J, Chernomordik V, et al. Fluorescence lifetime imaging system for *in vivo* studies. *Mol Imaging* 2007;6:229-236. <https://doi.org/10.2310/7290.2007.00019>
14. Miao Y, Gu C, Zhu Y, Yu B, Shen Y, Cong H. Recent progress in fluorescence imaging of the near-infrared II window. *Chembiochem* 2018;19:2522-2541. <https://doi.org/10.1002/cbic.201800466>
15. Rao J, Dragulescu-Andrasi A, Yao H. Fluorescence imaging *in vivo*: Recent advances. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.01.003>
16. Dancik Y, Favre A, Loy CJ, Zvyagin AV, Roberts MS. Use of multiphoton tomography and fluorescence lifetime imaging to investigate skin pigmentation *in vivo*. *J Biomed Opt* 2013;18:26022. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.2.026022>
17. Chorvat D Jr, Chorvatova A. Multi-wavelength fluorescence lifetime spectroscopy: a new approach to the study of endogenous fluorescence in living cells and tissues. *Laser Phys Lett* 2009;6:175-193. <https://doi.org/10.1002/lapl.200810132>
18. Won Y, Park B, Kim I, Lee S. Fluorescence lifetime measurement with confocal endomicroscopy for direct analysis of tissue biochemistry *in vivo*. *Heliyon* 2016;2:e00139. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2016.e00139>
19. De Los Santos C, Chang CW, Mycek MA, Cardullo RA. FRAP, FLIM, and FRET: detection and analysis of cellular dynamics on a molecular scale using fluorescence microscopy. *Mol Reprod Dev* 2015;82:587-604. <https://doi.org/10.1002/mrd.22501>
20. Becker W. Fluorescence lifetime imaging—techniques and applications. *J Microsc* 2012;247:119-136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.2012.03618.x>
21. Fruhwirth GO, Matthews DR, Brock A, et al. Deep-tissue multi-photon fluorescence lifetime microscopy for intravital imaging of protein-protein interactions. *Proc of SPIE* 2009;7183:71830L. <https://doi.org/10.1117/12.817129>
22. Fruhwirth GO, Fernandes LP, Weitsman G, et al. How Förster resonance energy transfer imaging improves the understanding of protein interaction networks in cancer biology. *Chemphyschem* 2011;12:442-461. <https://doi.org/10.1002/cphc.201000866>
23. Kaminski CF, Rees EJ, Schierle GS. A quantitative protocol for intensity-based live cell FRET imaging. *Methods Mol Biol* 2014;1076:445-454. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-649-8_19
24. Ma T, Hou Y, Zeng J, et al. Dual-ratiometric target-triggered fluorescent probe for simultaneous quantitative visualization of tumor microenvironment protease activity and pH *in vivo*. *J Am Chem Soc* 2018;140:211-218. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b08900>

25. Stockert JC, Blázquez-Castro A. Fluorescence microscopy in life sciences. In: Chapter 3 dyes and fluorochromes. Bentham e-books, Bentham Science Publishers 2017;61-95. Available at:<https://books.google.com.tr/books?id=4stFDwAAQBAJ&g=PA61&dq#v=onepage&q&f=false>. accessed data 8 Temmuz 2019. (Accessed July 8, 2019.)
26. Freidus LG, Pradeep P, Kumar P, Choonara YE, Pillay V. Alternative fluorophores designed for advanced molecular imaging. *Drug Discov Today* 2018;23:115-133. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.008>
27. Fu H, Cui M, Zhao L, et al. Highly sensitive near-infrared fluorophores for *in vivo* detection of amyloid- β plaques in alzheimer's disease. *J Med Chem* 2015;58:6972-6983. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00861>
28. Park GK, Lee JH, Levitz A, et al. Lysosome-targeted bioprobes for sequential cell tracking from macroscopic to microscopic scales. *Adv Mater* 2019;31:e1806216. <https://doi.org/10.1002/adma.201806216>
29. Pedro Carvalho PPHR, Correa JR, Guido BC, et al. Designed benzothiadiazole fluorophores for selective mitochondrial imaging and dynamics. *Chem Eur J* 2014;20:15360-15374. <https://doi.org/10.1002/chem.201404039>
30. Zhang Q, Tian X, Zhou H, Wu J, Tian Y. Lighting the way to see inside two-photon absorption materials: structure-property relationship and biological imaging. *Materials (Basel)* 2017;10:E223. <https://doi.org/10.3390/ma10030223>
31. Kulkarni RU, Vandenberghe M, Thunemann M, et al. *In vivo* two-photon voltage imaging with sulfonated rhodamine dyes. *ACS Cent Sci* 2018;4:1371-1378. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00422>
32. Cho H, Bhatti FU, Lee S, Brand DD, Yi AK, Hasty KA. *In vivo* dual fluorescence imaging to detect joint destruction. *Artif Organs* 2016;40:1009-1013. <https://doi.org/10.1111/aor.12685>
33. Robertson TA, Bunel F, Roberts MS. Fluorescein derivatives in intravital fluorescence imaging. *Cells* 2013;2:591-606. <https://doi.org/10.3390/cells2030591>
34. Alford R, Simpson HM, Duberman J, et al. Toxicity of organic fluorophores used in molecular imaging: literature review. *Mol Imaging* 2009;8:341-354. <https://doi.org/10.2310/7290.2009.00031>
35. Giedt RJ, Koch PD, Weissleder R. Single cell analysis of drug distribution by intravital imaging. *PLoS One* 2013;8:e60988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060988>
36. BODIPY dye series-section 1.4. Available at:<https://www.thermofisher.com/tr/en/home/references/molecular-probes-the-handbook/fluorophores-and-their-amine-reactive-derivatives/bodipy-dye-series.html>. accessed data 21 Mayıs 2019. (Accessed May 21, 2019.)
37. Probes for actin. Available at:http://www.emu.uct.ac.za/sites/default/files/image_tool/images/430/lecture-4-intracellular-localisation/actin.pdf accessed data 21 Mayıs 2019. (Accessed May 21, 2019.)
38. Liu S, Lin TP, Li D, et al. Lewis acid-assisted isotopic ^{18}F - ^{19}F exchange in BODIPY dyes: facile generation of positron emission tomography/fluorescence dual modality agents for tumor imaging. *Theranostics* 2013;3:181-189. <https://doi.org/10.7150/thno.5984>
39. Lee KH, Nam H, Won JS, et al. *In vivo* spinal distribution of Cy5.5 fluorescent dye after injection via the lateral ventricle and cisterna magna in rat model. *J Korean Neurosurg Soc* 2018;61:434-440. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0252>
40. Bae S, Lima E, Hwang D, Huh H, Kim SK. Torsion-dependent fluorescence switching of amyloid-binding dye NIAD-4. *Chemical Physics Letters* 2015;633:109-113. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2015.05.010>
41. Mottram L, Boonyarattanakalin S, Kovel RE, Peterson BR. The Pennsylvania Green Fluorophore: a hybrid of Oregon Green and Tokyo Green for the construction of hydrophobic and pH-insensitive molecular probes. *Org Lett* 2006;8:581-584. <https://doi.org/10.1021/ol052655g>
42. Cirillo G, Luca DD, Papa M. Calcium imaging of living astrocytes in the mouse spinal cord following sensory stimulation. *Neural Plast* 2012;2012:425818. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/425818>
43. Beija M, Afonso CAM, Martinho JMG. Synthesis and applications of Rhodamine derivatives as fluorescent probes. *Chem Soc Rev* 2009;38:2410-2433. <https://doi.org/10.1039/b901612k>
44. Zhang Y, Guo S, Jiang Z, Mao G, Ji X, He Z. Rox-DNA functionalized silicon nanodots for ratiometric detection of mercury ions in live cells. *Anal Chem* 2018;90:9796-9804. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01574>
45. Hama Y, Urano Y, Koyama Y, Gunn AJ, Choyke PL, Kobayashi H. A self-quenched galactosamine-serum albumin-rhodamineX conjugate: a "smart" fluorescent molecular imaging probe synthesized with clinically applicable material for detecting peritoneal ovarian cancer metastases. *Clin Cancer Res* 2007;13:6335-6343. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1004>
46. Thomas TP, Myaing MT, Ye JY, et al. Detection and analysis of tumor fluorescence using a two-photon optical fiber probe. *Biophys J* 2004;86:3959-3965. <https://doi.org/10.1529/biophysj.103.034462>
47. Whitaker JE, Haugland RP, Ryan D, Hewitt PC, Haugland RP, Prendergast FG. Fluorescent rhodol derivatives: Versatile, photostable labels and tracers. *Anal Biochem* 1992;207:267-279. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(92\)90011-U](https://doi.org/10.1016/0003-2697(92)90011-U)
48. Poronik YM, Clermont G, Blanchard-Desce M, Gryko DT. Nonlinear optical chemosensor for sodium ion based on rhodol chromophore. *J Org Chem* 2013;78:11721-11732. <https://doi.org/10.1021/jo401653t>

49. Li L, Wang S, Lan H, et al. Rhodol derivatives as selective fluorescent probes for the detection of Hg^{II} ions and the bioimaging of hypochlorous acid. *ChemistryOpen* 2018;7:136-143. <https://doi.org/10.1002/open.201700154>
50. Miller DR, Hassan AM, Jarrett JW, et al. *In vivo* multiphoton imaging of a diverse array of fluorophores to investigate deep neurovascular structure. *Biomed Opt Express* 2017;8:3470-3481. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.003470>

Teşekkür: Sağladığı geniş elektronik veri tabanları olanağından dolayı Çukurova Üniversitesi Kütüphanesi'ne teşekkür ederim.