

ISSN: 2147-1800



ABANT TIP DERGİSİ

ABANT MEDICAL JOURNAL

CİLT/VOLUME: 9 SAYI/ISSUE: 3 YIL/YEAR: 2020



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYINIDIR

Abant Tıp Dergisi*İçindekiler***Abant Medical Journal***Contents***Araştırma Makalesi****Sayfalar**

- 1. Akromiyoklaviküler Eklem Dislokasyonunun Sentetik Bağ ile Tedavisinin Klinik Sonuçları** 69 - 75
Clinical Outcomes in Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Synthetic Bonds
Mehmet AKDEMİR, Ahmet Çağdaş BİÇEN, Meric UNAL, Mustafa ÖZKAN
- 2. Aşılama Programı Sonrası Hepatit A Seroprevalansı – Düzce Üniversitesi Hastanesi 3 Yıllık Sonuçlar** 76 - 80
Hepatitis A Seroprevalance After Vaccination Program - Düzce University Hospital 3 Year Results
Önder KILIÇASLAN, Seda ERİŞEN KARACA, Nadide SAV, Mehmet Ali SUNGUR, Emel ÇALIŞKAN, Kenan KOCABAY
- 3. Çocuklarda Migren Özelliklerinin Obezite ile İlişkinin Araştırılması** 81 - 87
Relationship Between Migraine Features and Obesity in Children
Hande GAZETECİ TEKİN, Deniz ÖZALP KIZILAY
- 4. Preeklampsiye Bağlı Plasental Değişikliklerin İmmunohistokimyasal İncelenmesi** 88 - 98
Investigation of Preeclampsia Binded Plasental Changes Immunohistochemically
Esra ASLAN, Güneş ÖZDOĞAN, Mahmut ONCUL, Abdullah TÜTEN, Mehmet Bilgehan PEKTAŞ
- 5. İç Anadolu'da Üçüncü Basamak Bir Merkezde Nabız Oksimetresi Tarama Sonuçları** 99 - 107
Pulse Oximetry Screening Results at a tertiary care center in Central-Anatolia, Turkey
Fatma Hilal YILMAZ, Nuriye TARAKÇI EMİROĞLU, Mehmet Burhan OFLAZ, Hüseyin ALTUNHAN
- 6. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geri Dönüşüm Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi** 108 - 115
Evaluation of The Recycling Habits of Medical Faculty Students
Alpaslan ARI, Hatice İKİŞİK, Mustafa ÇAKIR, Yavuz İLERİ, Ezgi ASLAN, Burak Emre SABREDEN, Metin KARAKAYA, Sena AKBAŞ, Mehmet Furkan TUNCER, Işıl MARAL
- 7. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hipervolemi İle Serum N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid (Nt-Probnp) Düzeylerinin İlişkisi** 116 - 124
The Relationship Between Hypervolemia and Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptid (Nt-Probnp) Levels in Chronic Hemodialysis Patients
Özgür Akın OTO
- 8. Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanterinin Türkçe Versiyonunun Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirmesi ile Kültürel Adaptasyonu** 125 - 132
Cross-Cultural Adaptation into Turkish Assessing its Psychometric Properties: The Fear of Daily Activities Questionnaire
Nuray ALACA
- 9. Hemorajik İnme - İskemik İnme Ayırıcı Tanısında Hematolojik Parametrelerin ve Crp'nin Yeri** 133 - 138
Role of Haematological Parameters and C-Reactive Protein in Discrimination of Ischemic and Hemorrhagic Stroke
Musa KAYA, Cemil KAVALCI, Beliz ÖZTOK TEKTEK

Olgu Sunumu

- 10. İnfantil Hemanjiomda Propranolol Tedavisi: Bir Olgu Sunumu** 139 - 141
Propranolol Treatment in Infantile Hemangioma: A Case Report
Hatice Tuba AKBAYRAM, Ayşe Ceyda ÖREN
- 11. Antikoagülan Doz Aşımına Bağlı Spontan Pelvik Kanama ve Rektus Kılıf Hematomu: Olgu Sunumu** 142 - 144
Spontaneous Pelvic Hemorrhage and Rectus Sheath Hematoma Due to Anticoagulant Overdose: A Case Report
Serdar ÖZDEMİR

Derleme

- 12. Hormon Reseptör Pozitif, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör2 Negatif Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Tedavi Seçenekleri** 145 - 153
Treatment Options in Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor2 Negative Metastatic Breast Cancer Patients
Ümmügül ÜYETÜRK

Abant Tıp Dergisi

Cilt 9 Sayı 3 Yıl 2020

Abant Medical Journal

Volume 9 Issue 3 Year 2020

SAHİBİ

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına

BAŞ EDITÖR

Prof. Dr. Ali Evren TUFAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ALAN EDITÖRLERİ

Prof. Dr. Mahmoud MUSTAFA
An-najah National University, Medical Faculty, Department of Urology
Prof. Dr. İbrahim EREN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fatih ULAŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Sebahat GÜCÜK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Doç. Dr. Güray CAN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doç. Dr. Akif Hakan KURT
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Doç. Dr. Erkan KILINÇ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

EDİTÖRLER KURULU

Prof. Dr. Fatma TÖRE
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fuat AKPINAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hülya ÖZTÜRK
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ
Sağlık Bilimler Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ömer ANLAR
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Safiye GÜREL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Ali KILIÇGÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

İletişim / Contact

Abant Tıp Dergisi Editörlüğü
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, 14030 / BOLU - TÜRKİYE
Tel: 0374 253 46 56 Faks: 0374 253 45 59 e-posta: abantmedj@ibu.edu.tr
Web: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/abantmedj>

Doç. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bekir ENES DEMİRYÜREK

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa ŞİT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akif Hakan KURT

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Özgür YİS

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma AVCIOĞLU

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hamdi AFŞİN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Görker SEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Muhammad Akhlaq

Gomal University, Faculty Of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

Uzm. Dr. Ahmet Yücel ÜÇGÜL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Khadijeh TAIYARI

Cardiff University, Centre for Trials Reserach

DERGİ DİL EDITÖRÜ

Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı

TEKNİK EDITÖR, MİZANPAJCI

Öğr. Gör. Adnan ŞEN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Bilgi İşlem

Akromiyoklaviküler Eklem Dislokasyonunun Sentetik Bağ ile Tedavisinin Klinik Sonuçları Clinical Outcomes in Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation by Synthetic Bonds

Mehmet AKDEMİR¹, Ahmet Çağdaş BİÇEN², Meric UNAL³, Mustafa ÖZKAN⁴

¹Konya Akademi Hospital Department of Orthopedics and Traumatology, Konya - Türkiye

²Izmir University of Economics Medical Park Hospital Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir - Türkiye

³Süleyman Demirel University Medical Faculty Department of Sports Medicine, Isparta - Türkiye

⁴Dokuz Eylül University Medical Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir - Türkiye



Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı akromiyoklaviküler eklem dislokasyonu nedeniyle sentetik bağlarla tedavi ettiğimiz hastaları değerlendirmek ve farklı bağ seçeneklerinin klinik sonuçlarına etkilerini karşılaştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Kliniğimizde 2011-2018 yılları arasında akut veya kronik akromiyoklaviküler eklem çıkığı nedeniyle sentetik bağ kullanarak cerrahi uyguladığımız 18 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 14'ü erkek (%77.8), 4'ü kadındı (%22.2), ortalama yaşları 36.5 (19-52) idi. Hastalar kullanılan bağa göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 11'i LockDown® (%61.1), 7'si ise Tight-rope® (%38.9) sistemi ile tedavi edilmişlerdi. Hastaların klinik değerlendirilmesi Q-DASH skorlamasına göre yapıldı. İstatistiksel değerlendirme ortalama, oran, yüzde olarak yapıldı. İki grubun ortalamalarının farkını değerlendirmek için Mann Whitney-U testi kullanıldı.

SONUÇLAR: Hastaların ortalama takip süreleri 19.72 aydı. Hastaların genel Q-DASH skorları ortalama 6.94 (0-20.45) idi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında Q-DASH skorları arasında anlamlı fark yoktu (p:0.771, p>0.05). Hastalarımızda implant yetmezliği, clavikula osteolizi ve akromiyoklaviküler eklemde instabilite gelişmedi. Tüm hastalar eski işlerine geri dönebildiler.

ÇIKARIMLAR: Akromiyoklaviküler eklem çıkıklarının sentetik bağlar ile tedavisi klinik olarak iyi sonuçlar vermektedir. Ancak farklı iki sentetik bağ arasında fark yoktur.

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the patients treated with synthetic ligaments due to acromioclavicular joint dislocation and to compare the effects of different ligaments on clinical outcomes.

MATERIALS AND METHODS: Eighteen patients who underwent surgery using synthetic ligaments in our clinic between 2011-2018 due to acute or chronic acromioclavicular joint dislocation were included in the study retrospectively. A total of 18 patients were included in the study. 14 of the patients were male (77.8%) and 4 were female (22.2%). Their average age was 36.5 (19-52). The patients were divided into two groups according to the synthetic bonds that were used. Eleven of the patients were treated with LockDown® (61.1%) and 7 were treated with Tight-rope® (38.9%) system. Clinical outcomes were evaluated according to the Q-DASH scores. Statistical evaluation was made as average, rate, percentage. Mann Whitney-U test was used to evaluate the difference of the averages of the two groups.

RESULTS: The mean follow-up time of the patients was 19.72 months. The overall Q-DASH scores of the patients were 6.94 (0-20.45) on average. In the statistical evaluation, there was no significant difference between the two groups between the Q-DASH scores (p:0.771, p>0.05). Implant failure, clavicle osteolysis and instability in the acromioclavicular joint did not develop in our patients. All patients were able to return to their old jobs.

CONCLUSION: Treatment of acromioclavicular joint dislocations with synthetic ligaments gives good clinical results. However, there is no difference between two different synthetic bonds.

Anahtar Kelimeler: Akromiyoklaviküler eklem, dislokasyon, sentetik bağ

Keywords: Acromioclavicular joint, dislocation, synthetic bond

INTRODUCTION

Acromioclavicular joint injuries are one of the most frequent shoulder problems, generally affecting patients at a young age. Fifty percent of shoulder injuries due to athletic activities are

acromioclavicular joint injuries (1). They may occur due to falling on a closed arm or a direct strike.

There are various types of trauma according to intensity and direction. Rockwood defines six

different types (2). There is consensus that type I and II dislocations should be treated with conservative treatment (3). General opinion in types IV, V, and VI is application of surgical treatment (4). Type III dislocations are debatable. There are publications that report that conservative treatment and surgical stabilization override each other, as well as the ones noting no difference between them (5).

Many methods are defined for surgical treatment. Closed reduction and indication via K wire and screw system (Bosworth) stabilizing between distal clavicle and coracoid are two of them. Transfer of coracoacromial ligament to clavicle in stabilization of acromioclavicular joint is defined by Weaver-Dunn (6). However, there are studies only concerning incapability of ligament transfer in biomechanical terms (7, 8). Therefore, this technique had been modified in recent years, and coracoclavicular indication is added to the ligament transfer (9, 10).

Synthetic ligament systems have been utilized more recently. In acromioclavicular joint dislocations, synthetic ligaments are used to connect coracoid and clavicle. The main objective here is improvement of the acromioclavicular joint capsule and remodeling of coronoid and trapezoid ligaments while the synthetic ligament carries the load. Some synthetic ligaments may act as a scaffold. Tight-rope®, and LockDown® are some of these. (11, 12). In this study, we discuss the results of patients whose acromioclavicular ligaments are reconstructed using synthetic bounds.

PATIENTS AND METHODS

18 patients who were treated for acromioclavicular joint injury and for whose reconstruction synthetic ligaments was used in our clinic between 2011 and 2018 are included in the study. 14 were male (%77.8), four were female (%22.2), and the mean age was 36.5 (19-52) years. Radiological evaluation was done according to Rockwood system. Preoperatively,

there was type V dislocation in 14 of the patients (%77.8) and type IV dislocation in four of them (%22.2) (Table I). 13 of the dislocations were acute (%72.2) and five were (%27.8) chronic dislocation. Distal clavicle resection was performed for six (%33.3) patients. Evaluation of the dislocations in the early postoperative period and in follow-up graphies was also done according to the Rockwood system. 11 of the patients treated with LockDown® (%61.1) and seven of them Tight-rope® (%38.9) synthetic bound systems.

For the operative technique, incision was done through the acromioclavicular joint by longitudinal incision. With this incision, both the acromioclavicular joint and coracoid process can be reached. Synthetic bounds was carried out between coracoid process and distal clavicle. For LockDown® distal clavicular fixation carried out with screw and coracoid with loop system. For Tight-rope®, both distal clavicular and coracoid fixation carried out with endobutton (Figure 1). Then, reduction was controlled with fluoroscopy. Acromioclavicular ligament and primer fascia on clavicle were repaired (Figures 2,3).



Figure 1. Synthetic bounds. LockDown® on the left and Tight-rope® on the right side.



Figure 2. (clockwise): preoperative and post operative images of acromioclavicular dislocation treated with the Tight-rope® system. Intraoperative image of the system and repair of the acromioclavicular joint capsule. Final clinical result of the patient.



Figure 3. (clockwise): pre and post operative images of

acromioclavicular dislocation treated with the Lock Down system. Image of the both shoulders and full elevation of the arm.

Patients were monitored with shoulder-arm strap for 3 weeks. First week, no movement was given to the shoulder joint whereas hand, wrist and elbow movements were allowed. Second week, passive movements supported with aid were given. Patients with little complaints of pain during controls and who were able to tolerate were given active exercises without straining. On postoperative 3 weeks, all patients were given active and strengthening exercises. Weights less than 2 kilograms were allowed. At the end of the 6th week, 5-kilograms weights were allowed. Weight limitation was repealed at the postoperative 3rd month.

Clinical and radiological exams of the patients were done at regular intervals. Functional results of the shoulder joints of the patients were evaluated according to Q-DASH (Quick Disabilities of Arm and Shoulder and Hand) scoring. Radiologic evaluation of the patients was performed by shoulder AP (Antero-posterior) x-rays (Figure 2,3). Reduction loss, recurrent dislocation, and screw disfunction were evaluated in direct graph.

In statistical analysis, mean and standard deviation values were used for the measurement values. Rate and percentage values were used for categorical data. The data of the patients were uploaded to Microsoft Excel program and statistical evaluation was done with SPSS 17 program. Mann Whitney U test was used to evaluate the difference of means between two independent groups. Statistical significance level was accepted as 95% confidence level and p value was accepted as 0.05. When $p < 0.05$, statistically significant difference was accepted between the two groups.

RESULTS

Average period for follow-up of the patients was 19.72 (12-27) months. Implant deficiency, clavicular osteolysis, clavicle fracture, and

instability were observed in none of the patients. None of the patients had infection or wound site problems. Average Q-DASH score of the patients was 6.94 (0-20.45). All patients could return to previous activity levels and business lives. General demographic data were given at the Table I.

Whether there was a difference between the Q-DASH score averages of the patients treated with Lock Down and Tight Rope was evaluated by Mann-Whitney U test (Table II). No statistically significant difference was found in the statistical evaluation ($p: 0.771$, $p > 0.05$).

Discussion

In recent years, synthetic ligament systems have been developed for coracoclavicular stabilisation (11-14). The main aim of these systems is to provide stability until the development of fibrosis in coracoclavicular ligament system. This is similar to syndesmosis healing of ankle injuries. In some synthetic ligament systems, the system behaves as a scaffold and can function later on. The LockDown® and Tight-rope® systems applied in our patients provides stability until coracoclavicular ligament system is built and is designed to behave as scaffold. Another advantage of the synthetic ligament systems is that they are biomechanically stable. Moreover, the coracoacromial ligament and superior stability of the humerus are protected. In this system, as in hook plate or Bosworth screw, there is no need for the implant to be removed.

Treatment results with synthetic bonds are generally good. In a study of chronic cases, a coracoid fracture was detected in one patient. Secondary operation was required in two patients. One patient underwent arthroscopic subacromial decompression due to impingement and the other patient underwent distal clavicle resection and screw removal. In that study, patients were previously operated for failed Weaver Dunn. Our patients had no previous history of operation. This is why we have not

encountered such complications. The authors found the results of the synthetic ligament satisfactory. (12). In another study conducted in patients with high activity levels, joint instability occurred in the follow-up of two patients. In our study, there were no high activity patients. Therefore, we may not have encountered such a complication. The authors reported that the results of the synthetic ligament were good (13). However, in a synthetic ligament reconstruction performed in the normal patient group, two patients had complications. One of them was subacromial bursitis, which required arthroscopic decompression, and the other was redislocation of the joint. However, the mean age of patients in this study was 43 (23-76). The age of our patients was younger, with an average of 36.5 (19-52). There was no such complication in our patients. The authors found the results successful (14). In another comparative study, three different methods (Tight-rope®, LockDown® and GraftRope) were compared. Average Q-DASH scores were 12.5, 4.2 and 5.0, respectively. Authors stated that all three techniques proved to be reliable in providing good clinical outcomes, although none of the studied techniques demonstrated reliability in maintaining anatomical reduction after surgery (15). In our study, the mean Q-DASH scores of patients who underwent Tight Rope and Lock Down were 6.61 and 7.47, respectively. In our study, although there was no statistical difference between the two groups, synthetic grafts were successful in restoring anatomy and maintaining stability.

There are also authors who state that only synthetic bond will be insufficient and that it should be combined with biological bonds for long-term success (16). In the study of Fauci et al., the clinical results of patients treated with synthetic ligaments in their 1st and 4th year controls were worse than those treated with biological bonds. The radiological results were the same. However, in chronic acromioclavicular joint dislocations, both clinical and radiological

results were better in the biological group.

Tablo 1. Demographic datas of the patients

Patient no	age	gender	side	control time (months)	type	fixation type	distal clavicular resection	duration	Q-DASH score
1	39	male	left	27	5	Lock Down	yes	chronic	6,82
2	37	male	right	21	4	Lock Down	none	acute	2,27
3	36	male	left	18	5	Lock Down	yes	chronic	20,45
4	31	male	right	22	5	Lock Down	none	acute	0,00
5	33	female	right	19	5	Lock Down	yes	chronic	11,36
6	52	male	right	17	5	Lock Down	none	acute	9,09
7	39	male	right	24	4	Tight Rope	none	acute	0,00
8	46	male	left	24	5	Lock Down	none	acute	6,82
9	36	male	right	18	5	Tight Rope	none	acute	0,00
10	48	female	right	24	5	Tight Rope	yes	acute	20,45
11	42	male	left	18	5	Tight Rope	yes	acute	20,45
12	40	male	left	12	5	Tight Rope	yes	chronic	11,36
13	28	female	right	18	5	Tight Rope	none	acute	0,00
14	29	male	right	24	5	Tight Rope	none	acute	0,00
15	36	male	right	12	4	Lock Down	none	acute	4,55
16	19	female	right	24	5	Lock Down	none	acute	9,09
17	22	male	left	18	5	Lock Down	none	acute	2,27
18	44	male	right	15	4	Lock Down	none	chronic	0,00

Tablo 2. Statistical evaluation of two groups

	Q-DASH score	Std. deviation	p value
Lock down	6.61	+/- 5.96	0.711
Tight Rope	7.47	+/- 9.79	

The authors stated that clavicle fixation is a common problem in both the biological and synthetic graft preferred groups. The average follow-up time of our patients was relatively shorter with 19.72 (12-27) months. In our follow-up period, no complications developed, but may develop in further follow-up. For this, longer-term and comparative studies are needed. Other concern about synthetic ligaments is their potential to cause foreign body reaction (17, 18). However, in our patient group, there was not such a reaction. Other complications are infection, coracoid fracture, distal clavicle osteolysis, erosion around the clavicle and drill holes, implant deficiency due to the lack of

flexibility of synthetic ligaments, and laceration (19, 20). However none of these complications were observed in our patients.

Coracoclavicular retaining might not be sufficient in surgical treatment of the acromioclavicular joint injuries. It has an important place in primary stability of the acromioclavicular joint (21). In type V injuries, the delto-trapezoidal fascia also gets damaged. We treated acromioclavicular ligaments primarily in all our patients. Also, fascia is repaired primarily in the patients with fascia laceration. We think that these repairs are effective in our good clinical results.

The limitations of our study are the small number

of patients, short-medium follow-up period and retrospective design.

Synthetic ligaments provide coracoclavicular anchoring until trapezoid and conoid ligaments heal. It is method with low complication rates and a high rate of clinical patient satisfaction. Acromioclavicular ligament system should also be repaired in patients who had coracoclavicular anatomic retaining. Even though full anatomic reduction during ligament reconstruction cannot be provided, if stability is obtained, then the patients do not have clinical complaints.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Kaplan LD, Flanigan DC, Norwig J, Jost P, Bradley J. Prevalence and variance of shoulder injuries in elite collegiate football players. *Am J Sports Med.* 2005;33(8):1142–46.
2. Gastaud O, Raynier JL, Duparc F, et al. Reliability of radiographic measurements for acromioclavicular joint separations. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(8 Suppl):291–5.
3. Mouhsine E, Garofalo R, Crevoisier X, Farron A. Grade I and II acromioclavicular dislocations: results of conservative treatment. *J Shoulder Elbow Surg.* 2003;12(6):599–602.
4. Bradley JP, Elkousy H. Decision making: operative versus nonoperative treatment of acromioclavicular joint injuries. *Clin Sports Med.* 2003;22(2):277–90.
5. Smith TO, Chester R, Pearse EO, Hing CB. Operative versus non-operative management following Rockwood grade III acromioclavicular separation: a meta-analysis of the current evidence base. *J Orthop Traumatol.* 2011;12(1):19–7.
6. Weaver JK, Dunn HK. Treatment of acromioclavicular injuries, especially complete acromioclavicular separation. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(6):1187–94.
7. Grutter PW, Petersen SA. Anatomical acromioclavicular ligament reconstruction: a biomechanical comparison of reconstructive techniques of the acromioclavicular joint. *Am J Sports Med.* 2005;33(11):1723–28.
8. Michlitsch MG, Adamson GJ, Pink M, Estess A, Shankwiler JA, Lee TQ. Biomechanical comparison of a modified Weaver-Dunn and a free-tissue graft reconstruction of the acromioclavicular joint complex. *Am J Sports Med.* 2010;38(6):1196–203.
9. Jones HP, Lemos MJ, Schepsis AA. Salvage of failed acromioclavicular joint reconstruction using autogenous semitendinosus tendon from the knee. Surgical technique and case report. *Am J Sports Med.* 2001;29(2):234–37.
10. LaPrade RF, Hilger B. Coracoclavicular ligament reconstruction using a semitendinosus graft for failed acromioclavicular separation surgery. *Arthroscopy.* 2005;21(10):1277.
11. Thiel E, Mutnal A, Gilot GJ. Surgical outcome following arthroscopic fixation of acromioclavicular joint disruption with the tightrope device. *Orthopedics.* 2011;34(7): 267–74.
12. Jeon IH, Dewnany G, Hartley R, Neumann L, Wallace WA. Chronic acromioclavicular separation: the medium term results of coracoclavicular ligament reconstruction using braided polyester prosthetic ligament. *Injury.* 2007;38(11):1247–53.
13. Cohen G, Boyer P, Pujol N, Hamida Ferjani B, Massin P, Hardy P. Endoscopically assisted reconstruction of acute acromioclavicular joint dislocation using a synthetic ligament. Outcomes at 12 months. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011;97(2):145–51.
14. Wright J, Osarumwense D, Ismail F, Umebuani Y, Orakwe S. Stabilisation for the disrupted acromioclavicular joint using a braided polyester prosthetic ligament. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015;23(2):223–8.
15. Vascellari A, Schiavetti S, Battistella G, Rebuzzi E, Coletti N. Clinical and radiological results after coracoclavicular ligament reconstruction for type III acromioclavicular joint dislocation using three different techniques. A retrospective study. *Joints.* 2015;3(2):54–61.
16. Fauci F, Merolla G, Paladini P, Campi F, Porcellini G. Surgical treatment of chronic acromioclavicular dislocation with biologic graft vs synthetic ligament: a prospective randomized comparative study. *J Orthop Traumatol.* 2013;14(4):283–90.
17. Boldin C, Fankhauser F, Ratschek M, Haller-Schober EM. Foreign-body reaction after reconstruction of complete acromioclavicular dislocation using PDS augmentation. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(1):99–100.
18. Stewart AM, Ahmad CS. Failure of acromioclavicular reconstruction using Gore-Tex graft due to aseptic foreign-body reaction and clavicle osteolysis: a case report. *J Shoulder Elbow Surg.* 2004;13(5):558–61.
19. Mazzocca AD, Santangelo SA, Johnson ST, Rios CG, Dumonski ML, Arciero RA. A biomechanical evaluation

- of an anatomical coracoclavicular ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2006;34(2):236–46.
20. Costic RS, Labriola JE, Rodosky MW, Debski RE. Biomechanical rationale for development of anatomical reconstructions of coracoclavicular ligaments after complete acromioclavicular joint dislocations. *Am J Sports Med.* 2004;32(8):1929–36.
21. Debski RE, Parsons IM 4th, Woo SL, Fu FH. Effect of capsular injury on acromioclavicular joint mechanics. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(9):1344–51.

Aşılama Programı Sonrası Hepatit A Seroprevalansı – Düzce Üniversitesi Hastanesi 3 Yıllık Sonuçlar

Hepatitis A Seroprevalance After Vaccination Program - Düzce University Hospital 3 Year Results

Önder KILIÇASLAN¹, Seda ERİŞEN KARACA¹, Nadide SAV¹, Mehmet Ali SUNGUR²,
Emel ÇALIŞKAN³, Kenan KOCABAY¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye



Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı viral hepatitlerin en sık nedeni Hepatit A virüsüdür (HAV). Tanısı anti HAV Ig M testi ile konmaktadır. Hastalığı geçiren veya Hepatit A aşısı yapılan kişilerde ise anti HAV Ig G düzeyi yükselmektedir. Bu çalışma ile hastaların HAV serolojisini araştırmayı ve Hepatit A aşısı tamamlanan çocukların HAV seroprevalansını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında HAV seroloji testleri değerlendirilen, 0-18 yaş çocuklar dahil edildi. Anti HAV Ig G ve anti HAV Ig M düzeylerinin yaşlara ve aşı uygulamalarına göre değişimleri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 409 (%53,7) erkek ve 353 (%46,3) kız çocuğu 762 çocuk alındı. Genel yaş ortalaması 7,56±5,27 idi. Çocukların 422'sinde (%55,4) Anti HAV Ig G pozitif saptanırken, 340'ında (%44,6) negatif saptandı. Sadece 4 hastada Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Aşılanan çocukların (%38,3) %88,4'ünde Anti HAV Ig G pozitifliği görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Verilerimize göre aşısı olmayan çocukların günümüzde dahi Hepatit A hastalığına yakalanma ihtimalleri bulunmaktadır. Bu riski azaltmak için stratejiler geliştirmeli, aşı hakkında ailelerin farkındalıkları sağlanmalı, aşısı olmayan veya Hepatit A enfeksiyonu geçirmeyen kişilerde sağlanacak yüksek aşılanma oranları ile toplum içinde yeterli düzeyde Anti HAV Ig G pozitifliği yüzdesine ulaşılması gerekmektedir.

Abstract

INTRODUCTION: The most common cause of childhood viral hepatitis is the Hepatitis A virus (HAV). The diagnosis is made by anti HAV Ig M test. Anti HAV Ig G levels are increased in children who have the disease or who have been vaccinated by Hepatitis A. With this study, we aimed to investigate the HAV serology of patients and to reveal the HAV seroprevalance of children who had completed the Hepatitis A vaccine.

METHODS: Children aged 0-18 years, who evaluated HAV serology tests between January 2016 and December 2018, were included in the study. Changes in serum anti HAV Ig G and anti HAV Ig M levels according to ages and vaccine applications were analyzed retrospectively.

RESULTS: 409 (53.7%) boys and 353 (46.3%) girls, 762 children were included in the study. The general average age was 7.56±5.27. Anti HAV Ig G was positive in 422 (55.4%) of children and negative in 340 (44.6%) of children. Only 4 patients were found to have Anti HAV Ig M positive. Anti HAV Ig G positivity was observed in 88.4% of the vaccinated children (38.3%).

DISCUSSION and CONCLUSION: According to our data, children who are not vaccinated have the possibility of getting Hepatitis A disease even today. To reduce this risk, strategies should be developed, parents should be aware of vaccination, and high vaccination rates to be achieved in people who do not have the vaccine or who have not been infected by Hepatitis A should acquire a sufficient percentage of Anti HAV Ig G positivity in the community.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Çocuk, Hepatit A, Seroprevalans

Keywords: Vaccine, Child, Hepatitis A, Seroprevalance

GİRİŞ

Enfeksiyon kaynaklı hepatitlerin en sık nedeni viral hepatitlerdir. En sık viral hepatit nedeni ise Hepatit A virüsüdür (HAV). Bu virüs Picornaviridae ailesine aittir ve RNA içeren zarfsız bir virüstür. İnkübasyon periyodu 2-6 hafta olup

ortalama 4 haftadır. HAV'da en yüksek bulaştırıcılık semptomlar ortaya çıkmadan hemen öncedir (1). Tüm Dünya genelinde her yıl tahmini 1,4 milyon insan HAV ile enfekte olmaktadır (2). Başlıca risk faktörleri düşük sosyoekonomik düzey, endemik bölgelere seyahat, besinlerin ve sıvıların kontaminasyonu, düşük hijyenik koşullar

ve intravenöz ilaç kullanımınıdır. Ancak en önemli bulaş yolu fekal oral yoldur (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında kayıtlı semptomatik vaka sayısının 1398 olduğu bildirilmiştir (3). Semptom olarak bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, hafif ateş, myalji, artralji, baş ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler ile birlikte, yaklaşık 1 hafta süren prodromal dönemden sonra idrarda koyulaşma ve açık renkli dışkı ve keskin olmamakla beraber sarılık görülebilmektedir. Sarılık yaş arttıkça daha sık saptanmaktadır. HAV ile kronikleşme olmamaktadır ve hastalığı geçiren bireylerde ömür boyu bağışıklık bırakmaktadır (1,4). HAV ile ölüm beklenmese de mortal sonuçlanabilen akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir (2).

Tanısı semptomlardan yaklaşık 1 hafta önce ortaya çıkmaya başlayan serum anti HAV Ig M antikör düzeyinin yükselmesi ile konur. Anti HAV Ig G ise yaklaşık 6-12 ay pozitif kalacak olan Anti HAV Ig M ile yükselmeye başlarken, Anti HAV Ig G geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama sayesinde oluşan immünitenin göstergesi olarak ömür boyu serumda saptanabilmektedir (1).

HAV'dan korunabilmenin en etkin yöntemi aşılama değildir. WHO, HAV'a karşı aşılamanın, 1 yaş ve üstü çocuklar için ulusal aşılama programına entegre edilmesini önermektedir (2). Ülkemizde Hepatit A aşısı 2012 yılı sonunda çocukluk dönemi aşı takvimine girmiştir. Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olacak şekilde 2 doz uygulanmaktadır (5).

Bu çalışma ile polikliniklere başvuran hastaların HAV serolojisini araştırmayı ve Sağlık Bakanlığı aşı takvimine göre rutin 2 doz Hepatit A aşısı uygulaması tamamlanan çocukların HAV seroprevalansını retrospektif olarak ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Polikliniklerine başvuran ve HAV seroloji testleri yapılan, 0-18 yaş çocuklar dahil edildi. Kemilüminesans Mikropartikül İmmunoassay (CMIA) yöntemiyle, Architect i2000sr cihazında (Abbott, Almanya) Architect kitleri kullanılarak bakılan anti HAV Ig G ve anti HAV Ig M düzeylerinin yaşlara göre değişimleri retrospektif olarak incelendi. Rutin aşı takvimine göre Hepatit A aşılama durumu göz önüne alındığında yaşları uygun olan olgular "Çocukluk çağı aşıları tam mı?" sorusu ile değerlendirildi. Yaşı itibarıyla rutin olarak aşısı uygulanamayacak olgular için ise "Çocuğunuza ücretini ödeyerek yaptırdığınız aşı oldu mu?" ve sonrasında "Hepatit A aşısı yapıldı mı?" soruları soruldu. Aşı kartları yanlarında olanların kartları incelendi. Sorularımıza çelişkili cevap aldığımız vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Başvuru Numarası: 2020/64. Tarih: 11.05.2020).

İstatiksel Analiz:

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve normallik varsayımı karşılanmadığı için grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler beklenen değere bağlı olarak Pearson ki-kare veya Fisher Kesin testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan, çeyrekler arası genişlik (ÇAG) ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paketi ile yapıldı ve p için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 409 (%53,7) erkek ve 353 (%46,3) kız çocuğu toplam 762 çocuk alındı. Genel yaş ortalaması 7,56±5,27 ve ortancası 7 (minimum 0 yaş-maksimum 18 yaş) yaştı. Erkeklerde yaş ortancası 6, kız çocuklarında ise 7 yaştı. İki grubunda yaş aralığı 0-18 yaş olup ÇAG 9

saptandı. Cinsiyetler arasında yaş ortancası bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,703$).

Çocukların 422'sinde (%55,4) serum Anti HAV Ig G pozitif saptanırken, 340'ında (%44,6) negatif saptandı. Sadece 4 (%0,5) hastanın Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Cinsiyetlere göre Anti HAV seroloji sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların Anti HAV Seroloji Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

	Erkek Çocuk (n=409)	Kız Çocuk (n=353)	p
Anti HAV IgG (+)	227 (%55,5)	195 (%55,2)	0,943 ^{&}
Anti HAV IgM (+)	2 (%0,5)	2 (%0,6)	1,000 [#]

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, &: Pearson chi-square, #: Fisher's exact

Olguların Anti HAV Ig G-Ig M sonuçları yaş ortalamaları ile karşılaştırıldıklarında Anti HAV Ig G sonuçları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 2). Anti HAV Ig G ve Ig M pozitifliğinin yaşlara göre oran dağılımı Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olguların Anti HAV Seroloji Sonuçlarının Yaş, Ortanca ve Minimum-Maximum Değerleri Dağılımı

	Anti HAV Ig M			Anti HAV Ig G		
	Pozitif (n=4)	Negatif (n=758)	p	Pozitif (n=422)	Negatif (n=340)	p
Yaş	8	6	0,453 [*]	5	10	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(4)	(9)		(5)	(9)	
[min-max]	[7-13]	[0-18]		[0-18]	[0-18]	

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, *: Mann-Whitney U test

762 çocuğun 292'si (%38,3) Hepatit A aşısını yaptırmışken, 470'i (%61,7) aşı yaptırmamıştı. Hepatit A aşısı yaptıran ve yaptırmayan çocukların cinsiyet, yaş, Anti HAV sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hepatit A Aşısı Uygulanma Durumlarına Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Anti HAV Sonuçları Dağılımı

	Hepatit A Aşısı Uygulama		p
	Evet (n=292; %38,3)	Hayır (n=470; %61,7)	
Cinsiyet			
Erkek Çocuk (n, %)	149 (%51,0)	260 (%55,3)	0,248 ^{&}
Kız Çocuk (n, %)	143 (%49,0)	210 (%44,7)	
Yaş (yıl)	4	10	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(3)	(8)	
[min-max]	[2-8]	[0-18]	
Anti HAV IgG düzeyi	8,82	0,38	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(7,34)	(7,15)	
[min-max]	[0,05-100]	[0,02-100]	
Anti HAV IgM düzeyi	0,12	0,14	0,598 [*]
Ortanca (ÇAG)	(0,08)	(0,12)	
[min-max]	[0,02-0,91]	[0,01-12,27]	
Anti HAV IgG (+)	258 (%88,4)	164 (%34,9)	<0,001 ^{&}
Anti HAV IgM (+)	0 (%0,0)	4 (%0,9)	0,165 [#]

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, *: Mann-Whitney U test, &: Pearson chi-square, #: Fisher's exact

TARTIŞMA

Hipokrat tarafından ilk kez tanımlanan HAV, 1940'lı yıllarda farklı bir enfeksiyon olduğu anlaşılmış, 1970'li yıllarda geliştirilen serolojik testlerle de tanısı konulmaya başlanmıştır. İlk HAV aşısı 1995 yılında ruhsat alarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. En sık bulaşma yolu fekal oral yolla olup aşısız bireylerde erken çocukluk çağından itibaren görülebilmektedir (6).

Yüksek Anti HAV Ig M düzeyleri aktif Hepatit A enfeksiyonu ile ilişkilidir ve bazı çalışmalar bu pozitiflikte cinsiyet farkı olmadığını gösterirken, bazı çalışmalarda ise fark olduğu vurgulanır (7,8). Ig M pozitifliği nadiren uzun sürmekle birlikte genelde birkaç ay içinde kaybolmaktadır (9). Çalışmamıza alınan çocuklardan sadece 4'ünde (%0,52) Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Bu 4 çocuğun 2'si erkek, 2'si kızdı ve cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı. 2 çocuk göçmen (yaşları 7 ve 8) olup aşılama durumları bilinmiyordu. Göçmenlerin ülkemize sığındıkları neden göz önüne alındığında aşısız olma ihtimallerinin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Diğer 2 çocuk ise ülkemiz vatandaşı olup 2008 ve 2003 doğumlu çocuklardı ve HAV dahil o dönemlere ait hiçbir özel aşıları bulunmamaktaydı. 2011 yılı başı sonrası doğanlara HAV aşısı yapıldığı

düşünüldüğünde bu tarih öncesi doğan kişilerin hepatit A ile enfekte olmamaları durumunda her an bu virüs ile karşılaşp komplikasyonları ile birlikte hastalığı geçirme riskleri bulunduğu göz ardı edilmemelidir.

Anti HAV Ig G düzeyleri gelişen immünitinin göstergesidir. Bu durum ya aşılarda ya da geçirilen HAV enfeksiyonunun göstergesidir (3, 10). Anti HAV Ig G bakılan 762 çocuğun %55,4'ü pozitif saptandı. Duran ve arkadaşlarının 0-18 yaş arasında yaptığı çalışmada bu oran %58, Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise aynı yaş grubunda %66,3 saptanmıştır (7,11). Çalışmamızda pozitiflik oranının yarıdan biraz fazla çıkması (%55,4), 2013 yılından itibaren aşının rutin aşı takviminde yapıldığı düşünülürse, beklenen seropozitifliğin yakalanamadığı düşünülebilir. En yüksek pozitiflik oranı (%100) 3 ve 4 yaşlarında saptandı. Hepatit A aşısının rutin çocukluk çağı takvimindeki yeri nedeniyle (18-24. ay) bu sonucun şaşırtıcı olmadığı aşıkardır. 0-12 ay grubunda %63, 12-24 ay arasında ise %37 oranında pozitiflik vardı. Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0-24 ay çocuklarda Anti HAV Ig G pozitifliği %52,2 bulunmuştur. Özellikle 0-24 ay arasında anneden bebeğe geçen antikolar nedeniyle bu koruyuculuk görülmektedir (7). Bizimde çalışmamızda 12-24 ay arasında saptanan oranın ilk 12 aydan daha düşük olması, anneden geçen koruyuculuğun azaldığını göstermektedir. Ayrıca anne sütünün enfeksiyonlardan koruyuculuk özeliğinin ne kadar önemli olduğu konusunu tekrar bizlere hatırlatmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü adolesan dönemi 10-20 yaş olarak kabul etmiştir (12). Tüm yaş gruplarının araştırıldığı bir çalışmada 15-19 yaş arasında Anti HAV Ig G pozitifliği %28,9 saptanmıştır (13). Bir başka çalışmada 7-18 yaş arasında seropozitiflik %11,5 bulunmuştur (14). Çalışmamızda 10-19 yaş arası en yüksek seropozitiflik oranı %46 ile 12 yaş, en düşük oran ise %19 ile 17 yaşa aitti. Adolesan dönemde ki vakalarımıza yaşları itibarıyla rutin çocukluk çağı aşıları çerçevesinde Hepatit A

aşısının uygulanmadığı bilinmektedir. Özellikle aşısı yapılmadığı bilinen genç erişkin ve adolesan yaş grubunun hepatit A'ya karşı aşılmasının toplum sağlığı açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hepatit A enfeksiyonu her ne kadar mortalitesi yüksek olmayan bir hastalık gibi görünse de uzamış sarılık, meningoensefalit, artrit, döküntü, kriyoglobulinemi, pankreatit, otoimmün hepatit ve fulminan hepatite neden olabilmektedir (3). Hastalıktan korunmanın en kesin yolu da aşılardır. Hepatit A aşısı, Kasım 2012'de 18. ayın sonunda ilk doz ve ikinci doz 24. ayın sonunda olacak şekilde Türkiye'nin zorunlu ulusal bağışıklama programına dahil edildi (15). Kore'de 2019 yılında yapılan bir çalışmada HAV için kullanılan 3 aşı güvenlik ve koruyuculuk yönünden karşılaştırılmıştır. Aşıların hepsi katılımcılarda HAV enfeksiyonuna karşı korunmak için yeterli bağışıklığa neden olmuştur ve güvenlik kaygısına neden olabilecek bir sonuç ile karşılaşmamıştır. Neticede aşıların Koreli çocuklarda güvenli ve immünojenik olduğunu ve ulusal bir aşı programına dahil edilmeye uygun olacağı önerilmiştir (16). Çalışmamızda %38,3 oranında aşılama vardı. Oranın düşük olması rutin aşılama yaşında olmayan çocukların da çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Aşılanan çocukların %88,4'ünde Anti HAV Ig G pozitifliği görüldü. Yaş arttıkça saptanan seropozitiflik azalmasının özellikle aşılamanın başladığı 2011 öncesi doğan çocuklarda daha sık olduğu görüldü. Seronegatif olan hastaların 6 ay ara ile Hepatit A aşılarının tamamlanması sağlanmalıdır.

Sonuç olarak; Hepatit A enfeksiyonu ve aşısı hakkında ebeveynlerde farkındalık yaratacak bilgi ve tecrübelerin televizyon, gazete, dergi, sosyal medya ve kamu spotları aracılığıyla özellikle zorunlu aşı kapsamına girmeyen yaşlardaki vatandaşlara ulaşacak şekilde organizasyonlar yapılması, aşısı olmayan veya Hepatit A enfeksiyonunu geçirmeyen insanlar da dahil olmak üzere toplum genelinde yeterli aşılama ve

dolayısıyla yeterli Anti HAV Ig G yüzdelere ulaşmasını sağlayacak; ülkemizde tek bir çocuğun dahi HAV ile enfekte olmayacağına garantisi olacaktır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gülşen HH, Yüce A. Viral Hepatitler. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel INS, Demir H (Eds). Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. 1. Baskı. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2012:237-41.
2. World Health Organization. Hepatitis A <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisA/en/>. (accessed April 2020).
3. Fawaz R, Jonas MM. Acute And Chronic Hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (Eds). Pediatric Gastrointestinal And Liver Disease. 50th edition, Elsevier, Philadelphia, 2016:906-8.
4. Soysal A, Bakır M. Hepatit A Aşısı. In: Badur S, Bakır M (Eds). Aşı Kitabı. 1. Baskı. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2012:377-83.
5. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı. Hepatit A Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/liste/3-hepatit-a-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-nedir.html>. (accessed April 2020).
6. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. Viral Hepatitis Journal 2012;18(3):81-6.
7. Duran İ, Nazik S. Bingöl İlinde Çocuk Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı. JAREM 2018; 8:15-8.
8. Yiş R, Değirmenci S. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Bir Çocuk Hastanesinde Hepatit-A Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Bozok Med J 2020;10(1):30-5.
9. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. Curr Opin Infect Dis. 2015 Oct; 28(5):488-96.
10. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis. 1991 May;11(2):73-83.
11. Yılmaz Y, Üstebay S, Tazegün ZT, Üstebay DÜ. Kars ili ve çevresinde 0-18 yaş arası çocuklarda Hepatit A seropozitifliği. Dicle Medical Journal 2015;42(3):315-8.
12. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. Lancet Child Adolesc Health 2018 Mar;2(3):223-8.
13. Çalık Ş, Tosun S, Arı A, Coşkuner SA, Bayık H, Aygün O, Demir S, Hassoy H. İzmir İlinde Düşük ve Orta Sosyoekonomik Düzeydeki Bir Bölgede Hepatit A Seroprevalansı: Bir Saha Çalışması Sonuçları. Klimik Derg 2019;32(3):310-4.
14. Doğan E, Sevinç E, Kuru C. Karabük ilinde çocuk hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2017;16(3):97-100.
15. Yüksek SK, Tezer H, Parlakay AÖ, Gülhan B, Kara A, Çiftçi E. Impact of the mandatory Hepatitis A immunization program: before and after the vaccine in Ankara, Central of Turkey. Turk J Pediat 2019; 61:677-85.
16. Hong SS, Choi UY, Ma SH, Lee SY, Han SB, Kim KH, Kang JH, Kim JH. Comparison of the immunogenicity and safety of 3 inactivated hepatitis A vaccines in Korean children aged 12 to 18 months: An open-label, randomized, prospective, multicenter study. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(6): e14364.

Çocuklarda Migren Özelliklerinin Obezite ile İlişkinin Araştırılması Relationship Between Migraine Features and Obesity in Children

Hande GAZETECİ TEKİN¹ , Deniz ÖZALP KIZILAY² 

¹Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi, İzmir - Türkiye

²İzmir Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, İzmir - Türkiye



Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Migren ve obezite çocukluk çağında sık görülen iki hastalıktır. Çalışmalarda, obez çocuklarda migren sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Multifaktöriyel etyolojiye sahip olan bu iki hastalığın yollarının, hipotalamik disregülasyon ya da adipoz dokuya etkisi olan hormonal tetikleyicilerin etkisi ile keşiştiği düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda, obez olan ve olmayan çocuklarda migren özelliklerini ve PedMIDAS skorlarını karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Baş ağrısı nedeniyle çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuş ve IHD-3 beta versiyonuna göre migren tanısı almış hastalar, vücut kütle indekslerinin persentil değerlerine göre obez ve obez olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun demografik özellikleri ve son 3 ayda tuttıkları baş ağrısı günlükleri ile değerlendirilen migren atak sıklığı, atak süresi, atak şiddeti ve PedMIDAS skorlarını içeren migren özellikleri istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 35 obez ve 35 obez olmayan toplam 70 migren tanısı olan hasta alındı. Yaş ortalaması 14,04±2,4 idi. Obez olan hastalarda aylık atak sıklığı 9,94±8,37 gün iken obez olmayan hastalarda 7,02±5,28 idi. PedMIDAS skorları da obez hastalarda 26,74± 20,32 iken obez olmayanlarda 23,11± 18,39 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda obez olan ve olmayan, migren tanısı ile izlenen, benzer demografik özelliklere sahip hastalar arasında migren atak sıklığı, süresi, şiddeti ve PedMIDAS skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Abstract

INTRODUCTION: Migraine and obesity are two very common diseases in childhood. Studies show that the frequency of migraine is higher in obese children. It is thought that the pathways of two diseases with this multifactorial etiology intersect with the effect of hormonal triggers that have an effect on hypothalamic dysregulation or adipose tissue. In this study, we aimed to compare migraine features and PedMIDAS scores between obese and non-obese patients.

METHODS: Patients who applied to the pediatric neurology outpatient clinic due to headache and were diagnosed with migraine according to the IHD-3 beta version were divided into obese and non-obese groups according to percentile values of their body mass index. The demographic characteristics of these two groups and migraine characteristics including the frequency of migraine attacks, duration of attacks, attack severity and PedMIDAS scores evaluated by the headache diaries they kept in the last 3 months were compared with statistical methods.

RESULTS: A total of 70 children consisting of 35 obese and 35 non-obese patients were included in the study. The mean age is 14.04 ± 2.4. Migraine frequency was 9.94 ± 8.37 days/months in obese patients, it was 7.02 ± 5.28 days/months in non-obese patients. PedMIDAS scores were 26.74 ± 20.32 in obese patients and 23.11 ± 18.39 in non-obese patients.

DISCUSSION and CONCLUSION: In our study, no significant difference was found between migraine frequency, duration, severity, and PedMIDAS scores among patients with the demographic characteristics that were monitored with the diagnosis of obese and non-obese migraine.

Anahtar Kelimeler: Migren, obezite, çocuk, PedMIDAS

Keywords: Migraine, obesity, child, PedMIDAS

GİRİŞ

Obezite ve migren, genetik ve çevresel faktörlere bağlı oluşan, son zamanlarda birbiri ile ilişkilendirilen ve çocukluk çağında sık görülen iki hastalıktır. Ancak, obezitenin primer baş ağrısı tipleri ile ilişkisi halen gösterilememiştir (1,2).

Obezite ile migren ilişkisinde inflamatuvar mediatörler, nörotransmitterler ve sitokinlere ek olarak hormonal tetikleyicilerin de etken olduğu düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (3–6). Kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP), serebral ve dural damarlar üzerinde potent bir vazodilatatördür ve nörolojik inflamasyon ile

trigeminovasküler ağrıya neden olmaktadır (3). Oreksin A ise CGRP salgılanmasını azaltan bir hipotalamik peptittir ve düşük oreksin A seviyeleri, trigeminal sinir aracılığıyla migren ataklarına neden olabilir. Obezlerde normal popülasyona göre gözlenen düşük oreksin A değerlerinin migrene sebep olduğu düşünülmektedir (4,7). Daha önce yapılan çalışmalarda, adiponektin seviyeleri migren şiddeti ile ilişkilendirilmiştir, yine leptin düşüklüğü obeziteye neden olurken diğer taraftan leptinin vasküler endotel hücre hasarı ile epizodik migrene neden olduğu savunulmuştur (5,6,8).

Obezitenin, migren gelişmesinde risk faktörü olduğu ya da atak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9–12). Bigal ve ark.' larının yaptığı geniş çaplı çalışmada, 30.215 baş ağrılı hasta değerlendirilmiş; migren tanısı alan obezlerde, normal kilolu hastalara göre atak sıklığının 7.7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (12). Yine geniş çaplı başka bir çalışmada, vücut kitle indeksi (VKİ) yüzdesinin migreni olan çocuklarda atak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Çocukluk çağında obez hastalar ile normal kilolu hastaların migren atak sıklığı daha önce yapılan çalışmalarda karşılaştırılmıştır ancak migrenin diğer bileşenleri olan atak ciddiyetinin, süresinin ve eşlik eden kusma, aura gibi semptom varlığının karşılaştırıldığı çalışma sayısı çok azdır. Hayat kalitesini etkileyen ve iş gücü kaybına neden olan migren bileşenlerinin atak sayısından ziyade, atak süresine, ciddiyetine, eşlik eden semptomlara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu bileşenleri saptamaya yönelik geliştirilmiş PedMIDAS (Pediatric Migraine Disability Assessment Score) gibi skorlama sistemlerinin karşılaştırılmalı çalışmalarda kullanılması, migrenin günlük yaşama etkisini daha iyi yansıtacaktır (14). Günümüzde migrenin etkilerinin belirlenmesi, profilaksi kararının verilmesi, kronikleşme sürecinin takibi PedMIDAS skorlama sistemi ile yapılmaktadır. Biz bu skorları ve özellikleri iki grup arasında karşılaştırıp, günlük hayata etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tek merkezli, kesitsel ve klinik temelli olan bu çalışma, Aralık 2019 ile Mart 2020 arasında migren tanısı ile çocuk nöroloji polikliniğe başvuran ve daha önce verilen baş ağrısı günlüklerini eksiksiz olarak tamamlamış, 35 obez olan ve 35 obez olmayan çocuk hasta ile yapıldı. Hastalar hastaneye başvuru sırasına göre randomize olarak seçildi. Çalışmaya katılan hastalardan ve ebeveynlerden yazılı onam alındı. Çalışma protokolü için Tıbbi Etik Kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu kapsamında yapıldı.

Çocuk nöroloji bölümüne baş ağrısı nedeniyle başvuran hastalar arasında IHD-3 beta versiyonuna göre migren tanısı alan tüm hastaların demografik özellikleri ve son 3 ayda tuttıkları baş ağrısı günlükleri ile değerlendirilen migren özellikleri kaydedildi. Hastalar, herhangi başka bir seçime tabi tutulmadan, hastaneye başvuru sırasıyla çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların antropometrik ölçümleri, sabah aç karnına ve ölçümü yapılan çocuğun ayakkabıları ve üst giysileri çıkarılmış haldeyken yapıldı. Hastaların boyları 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip Harpenden stadiometresi (Holtain Limited, Crymych, Dyfed, U.K) ile, vücut ağırlıkları (VA) 0,1 kg hassasiyetle ölçen SECA (isim olup, açılımı yoktur) (GMBH & CO KG Hamburg, Germany) tartısı ile değerlendirildi. VKİ; VA(kg) / Boy(m)² formülü ile hesaplandı. VA standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve VKİ SDS değerleri Olcay Neyzi verileri kullanılarak hesaplandı. Türk çocukları için oluşturulmuş ölçeklere göre VKİ persantili %95 ve üstü olan olgular obez olarak kabul edildi (15). Pubertal evreleme, inspeksiyon ve palpasyon ile Marshall ve Tanner yöntemine göre yapıldı. Migren tanısı alan hastalar arasında obez ve obez olmayan hasta sayısı 35 hastayı bulduktan sonra örneklem tamamlandı.

Daha önce migren tanısı konulan ve son 3 ay boyunca baş ağrısı günlüğünü eksiksiz olarak tutan hastalar çalışmaya dahil edildi. Baş ağrısı

günlüğünde; baş ağrısının olduğu günler, ağrı süresi, ağrı şiddeti (10 üzerinden), ağrı esnasında eşlik eden bulantı-kusma ve/veya fono-fotofobi varlığı, ağrının; ağrı kesici ilaç alımı, okula gidememe, okuldan eve dönmek zorunda kalma, evde ders çalışmama ya da sosyal bir etkinliğe katılamamaya neden olup olmadığı yer almaktaydı. Bu günlükler hastalar tarafından ebeveyn kontrolü ile tutulmuştur. Günlükler yardımıyla her hastanın PedMIDAS skorları hesaplandı (14) (Tablo 1).

Hastalardan bazılarında, tuttıkları günlük, PedMIDAS skorları ve yaşam kalitelerindeki aksaklıklar göz önüne alınarak migren profilaksisi başlandı. Obez olan ve olmayan hastaların özellikleri istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

İstatistik

İstatistiksel analizlerden ortalama, ortanca, sıklık, standart deviasyon (SD) gibi ölçümler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Software for Windows, version 23.0 programı ile yapılmış, sonuçlar ortalama± SD olarak verilmiştir. Verilerin homojen dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında normal dağılımlarda Student Gg

t testi, normal dağılmayanlarda Mann-Whitney U testi ve grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35 obez ve 35 obez olmayan, toplam 70 migren tanısı alan hasta dahil edildi. Hastaların 38'i kız, 32'si erkek idi. Yaş ortalaması $14,04 \pm 2,4$ 'dü ve tüm hastaların pubertesi başlamıştı. Her iki grubun demografik ve antropometrik özellikleri, tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Tüm hastaların ortalama baş ağrısı süresi $32,08 \pm 18,67$ ay, migren tanısı ile izlenme süreleri ise $12,28 \pm 5,83$ aydı. Obez hastalarda aylık atak sıklığı $9,94 \pm 8,37$ gün iken obez olmayan hastalarda $7,02 \pm 5,28$ idi. Atak süresi obez olmayanlarda $18,6 \pm 18,95$ saat iken, obezlerde $20,41 \pm 22,12$ saat idi. Hastalığın atak şiddeti (10 üzerinden) obez olmayanlarda $7,4 \pm 0,97$, obezlerde $7,91 \pm 1,01$ idi. PedMIDAS skorları da obez hastalarda $26,74 \pm 20,32$ iken obez olmayanlarda $23,11 \pm 18,39$ 'du. Her iki grubun migren ile ilgili özellikleri tablo 3'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. PEDMIDAS* Skorlamasına göre tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme (üç aylık izlem süresinde)

Okula devamsızlık gün sayısı
Okul performansında %50 azalma olan gün sayısı
Ev ödevi yapmadığı gün sayısı
Ev işi performansında %50 azalma olan gün sayısı
Ailevi, sosyal ve boş zaman aktivitelerinde kaçırdığı gün sayısı
Baş ağrısı olan gün sayısı
Baş ağrısının şiddeti (10 üzerinden)
*PedMIDAS, Pediatric Migraine Disability Assessment Score.

Tablo 2. Obez olan ve olmayan migren hastalarının demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez olanlar	Obez olmayanlar	p
Cinsiyet (K/E)	18/17	20/15	0.067*
Yaş (desimal yıl)	13,48±2,67	14,60±2,14	0.382*
Boy (cm)	161,1±9,6	159±11,3	0.403*
Boy Persentili	59,6±26,1	47,3±33	0.090*
Boy SDS	0,30±0,89	0,02±1,15	0.257*
Ağırlık (kg)	81,6±16,3	50,6±10	<0.001
Ağırlık Persentili	97,5±3,6	39,9±28,6	<0.001
Ağırlık SDS	2,74±1,19	-0,41±1,02	<0.001
VKİ	31±3,9	19,7±2,1	<0.001
VKİ-P	98,5±1,3	40,8±23,3	<0.001
VKİ-SDS	2,13±0,22	-0,34±0,82	<0.001
Pearson ki-kare* ve Student t test ile değerlendirilmiştir. p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arası cinsiyet, yaş, boy ve boy ile ilgili hesaplamalar dağılımı Pearson ki-kare ile değerlendirilmiş ve fark bulunamamıştır. (p<0.05)			
Kısaltmalar: K, kız; E, erkek; SDS, standart deviasyon skoru; VKİ, vücut kütle indeksi.			

Tablo 3. Obez olan ve obez olmayan hastaların migren özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez olmayanlar	Obez olanlar	p
Baş ağrısı başlangıcından bu yana geçen süre(ay)	33,20±15,48	30,97±21,58	0.867**
Migren tanısı süresi (ay)	13,14±6,21	11,42±5,32	0.625
Migren sıklığı (gün/ay)	7,02±5,28	9,94±8,37	0.592
Migren atak süresi (saat)	18,60±18,95	20,41±22,12	0.940
Ağrı ciddiyeti (10 üzerinden)	7,40±0,97	7,91±1,01	0.216
PedMIDAS*	23,11±18,39	26,74±20,32	0.467
İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi** ve Student's t test kullanıldı. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.			
*PedMIDAS, Pediatric Migraine Disability Assessment Score.			

TARTIŞMA

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çocukluk yaş grubunda obezite sıklığının yaklaşık %7-%14,6 arasında değişmekte olduğu gösterilmiştir (16–19). Bu sıklıktaki artışın son 12 yılda 3 kat, son 20 yılda ise 11 kat olduğunun gösterilmesi obezite ve ilişkili olabilecek hastalıkların saptanmasını önemli kılmıştır (17,19). Erişkinlerde obezite ve migren ilişkisini araştıran geniş çaplı araştırmalar mevcuttur (9,12). Obez çocuk ve adolesanlarda

ise baş ağrısı sıklığının arttığına dair bazı çalışmalar mevcut olsa da buna karşıt olan çalışmalar da mevcuttur (20–22). Hancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 281 çocuk arasından BMI 25 ve üstü olanlarda primer baş ağrısının sıklığının arttığı görülmüştür. Özellikle de BMI değerleri 30 ve üstü olanlarda bu oranın en yüksek olduğu yine kız çocuklarında erkeklere göre daha sık rastlanıldığı gözlenmiştir (22). Pinhas-Hamiel ve ark.'nın yaptığı ve bu ilişkiyi ilk inceleyen çalışmada, 273 çocuk ve ergende

migren prevalansı ve obezite ilişkisi değerlendirilmiştir. Migren sıklığı normal kilolu çocuklarda %4,4 ve fazla kilolularda ise %7,3 olarak bulunmuştur (20). 5847 çocuk hastada yapılan başka bir çalışmada, obez hastalarda migren sıklığı %60 gibi çok yüksek bir oranda bulunmuş ve sadece yaşam tarzı değişiklikleri ile olumlu bir fayda sağlanabileceği belirtilmiştir (23). Ravid ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, migrenin toplum sıklığına göre fazla kilolularda 2,5 kat, obezlerde ise 3,5 kat daha fazla gözleendiği gösterilmiştir (24). Yapılan prevalans çalışmalarında migren sıklığının obez bireylerde daha sık olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen literatürde çocukluk yaş grubunda obez olanlar ile olmayanlar arasında migren özelliklerinin karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, randomize olarak obez ve obez olmayan 35'er migren hastası ele alınıp migren özellikleri değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmamızda obez olan grubun, normal kilolu gruba göre PedMIDAS skorlarının daha yüksek olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı görüldü. Obez olanlarda atak sıklığı, süresi ve şiddeti obez olmayanlara göre daha yüksek ortalamaya sahip olsa da yine bu fark anlamlı değildi. Ülkemizde yapılmış başka bir çalışmada, migren sıklığının obezlerde anlamlı bir şekilde artmış olduğu ve buna ek olarak bizim çalışmamızla benzer nitelikte, migren atak süresinin ve şiddetinin obez olan ve olmayan hastalarda farklı olmadığı gösterilmiştir (11). Aslında migren özelliklerinden migrenin sıklığının ve şiddetinin de bu skorlamanın bir bileşeni olduğu düşünülürse PedMIDAS skorunun iki grup arasında farklılık göstermesi beklenirdi. Ancak PedMIDAS skora sistemdeki günlük yaşamın etkilenmesine dair sorular da mevcuttur. Bizim hasta gruplarımızda PEDMIDAS skorlarının farklı olmaması iki sebebe bağlanabilir. Birincisi her ne kadar sıklık ve şiddet fazla olsa bile günlük yaşamı etkileyebilecek kadar bir fark yaratmamış olabilir. İkincisi ise obez hastaların egzersiz ve yaşam tarzı

yönetimi gibi kilo verme tedavilerinin aynı zamanda migren için fayda gösterdiği ve çalışmamızda obez olan hastaların yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz ve kilo verdirici diet tedavileri ile izleniyor olması olabilir. Sonuç olarak çalışmamızda günlük aktivitenin obez migrenlerde normal kilolara göre daha fazla etkilenmediğini göstermektedir (25).

Gerek erişkin gerekse çocuk popülasyonu ile yapılan çalışmalarda kız hastalarda migren sıklığının ve migren tanısı olanlarda atak sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (26,27). Bizim randomize gruplarımızda cinsiyet dağılımının benzer olması nedeniyle, atak sıklığı ve PedMIDAS sonuçlarına bu yönde bir etki gözlenmemiştir. Bu alanda yapılan çalışmalarda cinsiyet dağılımının önemi bu sebeple önemlidir ve çoğu zaman gözden kaçmakta ve gruplar arası karşılaştırmaların yanlış sonuçlanmasına sebep olmaktadır.

Her ne kadar yapılan birçok çalışmada obez hastalarda migren sıklığının artmış olduğu gösterilse de, 2012 yılında, 925 çocuk hastada yapılmış bir çalışmada, migren sıklığının obezlerde normal popülasyona göre farklı olmadığı bulunmuştur (21). Literatürdeki birçok çalışmadan farklı olan bu sonuç, her iki kronik hastalığın çoklu etiyolojiye sahip olması ve şiddetlerinin çok yönlü etkilenim ile ilişkili olmasına bağlı olarak, değişik hasta gruplarında değişik sonuçların çıkabileceğini göstermektedir. Bunun için migren sıklığı çalışmalarından ziyade, bizim çalışmamızda yaptığımız gibi hem migren sıklığı, şiddeti, süresi gibi kantitatif bileşenleri değerlendiren hem de migrenin okul devamsızlığına sebep olma, sosyal hayatı erteleme gibi kalitatif süreçlere de etkisini araştıran skora sistemlerini içeren, obezite ve migren ilişkisini araştıran çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak erişkin kadınlarda yapılmış bazı çalışmalarda migren atak sıklığının obezite ile arttığı bulunmuştur (28,29).

Belki de olgu sayılarının arttırılması ve kızlarla erkeklerin ayrı gruplarda değerlendirilmesi halinde çocukluk çağındaki kızlarda da farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu açıdan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Zhou ve ark' nın (30) migren tanılı erişkin kadınlarda yaptığı çalışmada metabolik sendromu olan kadınlarda, olmayanlara göre ağrı kesici kullanımının daha fazla olduğu bulunmuş ve kullanılan ağrı kesicilerin metabolik sendromun oluşunu tetiklediği yorumu yapılmıştır. Son zamanlara ait çocukluk çağı grupları ile yapılan Hancı ve arkadaşlarının çalışması, migrenin obez hastalardaki kız erkek ayrımını ortaya koymasından önemlidir ve bu çalışmada kız hastalarda belirgin yüksek bir oran saptamıştır. Bizim çalışmamızda obez çocukların metabolik sendrom ya da insülin direnci varlığı açısından değerlendirilmemesi bir kısıtlılık olarak düşünülebilir, belki de bu açıdan gruplama yapılacak olursa migren özellikleri arasında farklılıklar bulunabilirdi. Bu, gelecekte planlanacak yeni bir çalışma konusu olabilir. Ayrıca çocuklarda ağrı kesici kullanımının değerlendirilmesi için daha uzun izlem süreli çalışmaların planlanması gerekmektedir. Yine obez olan migren hastalarının kilo verdikten sonra migren özelliklerinin tekrar değerlendirildiği bir çalışma ile, obezitenin migren üzerine etkisininin daha iyi anlaşılabileceğini düşünüyoruz. Daha çok hasta sayısı ile yapılacak güncel çalışmalar, çocuklarda migren ve obezite ilişkisini aydınlatacaktır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 2019/18-5 no ile 26/12/2019 tarihinde onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoxie Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006; 67:252-7.
2. Bigal ME, Lipton RB. Obesity and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12:56-61.
3. Jansen-Olesen I, Mortensen A, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide is released from capsaicin-sensitive nerve fibres and induces vasodilatation of human cerebral arteries concomitant with activation of adenylyl cyclase. *Cephalalgia*. 1996; 16:310-6.
4. Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005; 315:1380-5.
5. Peterlin BL, Alexander G, Tabby D, Reichenberger E. Oligomerization state-dependent elevations of adiponectin in chronic daily headache. *Neurology*. 2008; 70:1905-11.
6. Guldiken B, Guldiken S, Demir M, Turgut N, Tugrul A. Low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*. 2008; 48:1103-7.
7. Baranowska B, Wolinska-Witort E, Martynska L, Chmielowska M, Baranowska-Bik A. Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26:293-6.
8. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11:327-32.
9. Vo M, Ainalem A, Qiu C, Peterlin BL, Aurora SK, Williams MA. Body mass index and adult weight gain among reproductive age women with migraine. *Headache*. 2011; 51:559-69.
10. Ray S, Singh SB, Halford JCG, Harrold JA, Kumar R. A Pilot Study of Obesogenic Eating Behaviors in Children with Migraine. *J Child Neurol*. 2016; 31:895-8.
11. Kinik ST, Alehan F, Erol I, Kanra AR. Obesity and paediatric migraine. *Cephalalgia*. 2010; 30:105-9.
12. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology*. 2006; 66:545-50.
13. Hershey AD, Powers SW, Nelson TD, Kabbouche MA, Winner P, Yonker M, et al. Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study. *Headache*. 2009; 49:170-7.
14. Hershey AD, Powers SW, Vockell ALB, LeCates SL, Segers A, Kabbouche MA. Development of a patient-based grading scale for PedMIDAS. *Cephalalgia*. 2004; 24:844-9.
15. Neyzi O, Bundak R, Gokcay G, Gunoz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7:280-93.
16. Yardim MS, Ozcebe LH, Araz OM, Uner S, Li S, Unlu HK,

- et al. Prevalence of childhood obesity and related parental factors across socioeconomic strata in Ankara, Turkey. *East Mediterr Health J.* 2019; 25:374–84.
17. Celmeli G, Curek Y, Arslan Gulden Z, Yardimsever M, Koyun M, Akcurin S, et al. Remarkable Increase in the Prevalence of Overweight and Obesity Among School Age Children in Antalya, Turkey, Between 2003 and 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2019; 11:76–81.
 18. Santas F, Santas G. Prevalence of pre-school children for overweight/obesity in Turkey. *World J Pediatr.* 2018; 14:77–83.
 19. Alper Z, Ercan I, Uncu Y. A Meta-Analysis and an Evaluation of Trends in Obesity Prevalence among Children and Adolescents in Turkey: 1990 through 2015. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018; 10:59–67.
 20. Pinhas-Hamiel O, Frumin K, Gabis L, Mazor-Aronovich K, Modan-Moses D, Reichman B, et al. Headaches in overweight children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16:659–63.
 21. Pakalnis A, Kring D. Chronic daily headache, medication overuse, and obesity in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2012; 27:577–80.
 22. Hanci F, Kabakuş N, Türay S, Bala KA, Dilek M. The role of obesity and vitamin D deficiency in primary headaches in childhood. *Acta Neurol Belg.* 2020; 120:1123–31.
 23. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart J-A. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology.* 2010; 75:712–7.
 24. Ravid S, Shahar E, Schiff A, Gordon S. Obesity in children with headaches: association with headache type, frequency, and disability. *Headache.* 2013; 53:954–61.
 25. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, et al. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol.* 2013; 20:394–7.
 26. Farello G, Ferrara P, Antenucci A, Basti C, Verrotti A. The link between obesity and migraine in childhood: a systematic review. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:27.
 27. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association Between Obesity and Migraine in Women. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21:41.
 28. Rossoni de Oliveira V, Camboim Rockett F, Castro K, da Silveira Perla A, Chaves ML, Schweigert Perry ID. Body mass index, abdominal obesity, body fat and migraine features in women. *Nutr Hosp.* 2013; 28:1115-20.
 29. Fava A, Pirritano D, Consoli D, Plastino M, Casalnuovo F, Cristofaro S, Colica C, Ermio C, De Bartolo M, Opiari C, Lanzo R, Consoli A, Bosco D. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *Eur J Neurol.* 2014; 21:267-72.
 30. He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol.* 2015; 22:1228-34.

Preeklampsiye Bağlı Plasental Değişikliklerin İmmunohistokimyasal İncelenmesi

Investigation of Preeclampsia Binded Plasental Changes Immunohistochemically

Esra ASLAN¹ , Güneş ÖZDOĞAN² , Mahmut ONCUL³ , Abdullah TÜTEN³ , Mehmet Bilgehan PEKTAŞ⁴ 

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ÜYTE Merkezi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye



Öz

AMAÇ: Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan patogenezi hala tam anlaşılamamış hipertansiyon, proteinüri ile karakterize multisistemik bir sendromdur. Bu çalışmada, preeklampsi patogenezinde önemli rollere sahip olduğu düşünülen oksidatif stres mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilmek için angiyojenezde majör rolü olan, endotel fonksiyon bozukluğu ve endotel fonksiyonunu koruyucu olduğu düşünülen VEGF-A (Vasküler endotelial büyüme faktörü-A) ve oksidatif stresin birçok aşamasında farklı işlevleri olan HSP90 (ısı şoku proteini90) ile preeklampsi plasentalardaki değişiklikleri immünohistokimyasal olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Doku örnekleri vaka grubunda 10 preeklampsi gebeden ve kontrol grubunda ise 10 sağlıklı gebeden alındı. Gebelerin yaş, gravida ve parite gibi bilgileri veri olarak alındı. Kontrol grubu ve preeklampsi gebelerden alınan örnekler histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik yöntemlerle değerlendirildi.

BULGULAR: Değerlendirmeler sonucu, preeklampsi gebelerin plasenta dokularında serbest villus sayısında azalma, villuslardaki fetal kapiller sayısında azalma, fetomaternal bariyerlerin morfolojik yetersizliği, villus stromasında kolajen artması, sinsisyotrofoblast bazal membranında kalınlaşma gibi histolojik farklılıklar gözlenmiştir. Bununla birlikte preeklampsi gebelerde plasental VEGF-A immünreaktivitesinin kontrole göre azaldığı, HSP90'ın ise arttığı saptanmıştır.

SONUÇ: Bu sonuçlar, her iki endojen molekülün de preeklampsi patogenezinde oldukça önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, plasenta, immünohistokimya, VEGF-A, HSP90

Abstract

OBJECTIVE: Preeclampsia is a multisystemic syndrome characterized by hypertension, proteinuria, which appears after the 20th week of pregnancy. Its pathogenesis is still poorly understood. VEGF-A (Vascular endothelial growth factor-A) is thought to play a major role in angiogenesis and is protective of endothelial dysfunction and endothelial function and HSP90 (Heat shock protein90) has different functions at many stages of oxidative stress. In this study, we aimed to investigate changes in preeclamptic placenta immunohistochemically with VEGF-A and HSP90 to help elucidate the oxidative stress mechanism, which is thought to have important roles in the pathogenesis of preeclampsia.

MATERIALS AND METHODS: Tissue samples were taken from 10 pregnant women with preeclampsia in the case group and 10 healthy pregnant women in the control group. Information such as age, gravida and parity of pregnant women were taken as data. Samples from control group and preeclampsia group were evaluated by histochemical, immunohistochemical and electron microscopic methods.

RESULTS: As a result of the evaluations, histological differences such as decrease in the number of free villi in placental tissues, decrease in the number of fetal capillaries in villus, decrease in the number of fetal capillaries in the villi, and thickening in the syncytiotrophoblast basement membrane were observed. However, plasental VEGF-A immunoreactivity decreased and HSP90 increased in preeclamptic group compared to control group.

CONCLUSION: These results show that both endogenous molecules have very important roles in the pathogenesis of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, placenta, immunohistochemistry, VEGF-A, HSP90

GİRİŞ

Tüm gebeliklerin %6-8'inde görülen hipertansiyon bozukluklar fetal-maternal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir ve gebeliğe bağlı anne ölümlerinin yaklaşık %15'ini

oluşturmaktadır (1). Preeklampsi, 20 haftalık gebeliğin ardından yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri ile kendini gösteren sistemik bir sendromdur (2). Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere her yıl dünya çapında altmışbinin

üstünde anne ölümü preeklampsiden kaynaklanmaktadır (3). Gebeliğe özgü bir hastalık olan preeklampsi doğum sonrası ortadan kalkmaktadır (4). Takip ve tedaviden yararlanabilecek vakaları belirlemek için hangi hastaların preeklampsi gelişimi açısından riskli olduğunu belirleyebilmek önemlidir, fakat preeklampsi patogenezi hala tam olarak anlaşılammıştır. Literatüre göre preeklampsinin plasental mikro dolaşımdaki değişikliklerden kaynaklandığı ifade edilmektedir (5). Maternal endometriyal spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu sonucu düşük dirençli uteroplental dolaşım gelişimindeki başarısızlık, yetersiz plasentasyona neden olmaktadır (6).

VEGF-A, vasküler endotelial büyüme faktörleri ailesinden glikozillenmiş bir glikoprotein ve endotelial hücreler için seçici bir mitojendir. İnsan plasentasında bulunan VEGF-A, anjiyogenez ve mikrovasküler permeabilite kontrolünde önemli role sahiptir. Maternal VEGF serum seviyeleri gebeliğin ilk yarısında endovasküler trofoblast invazyonu ve buna desiduanın/myometriyumun cevabı ile eşzamanlı yükselir. Preeklampsili hastalarda uteroplental damar direncine paralel olarak VEGF düzeylerinin de yükseldiği tespit edilmiştir. Buna karşın uteroplental kan akımını normale çevirmeye çalışan bir dengeleyici mekanizma olduğu düşünülmektedir (7).

Serbest radikaller bir veya daha fazla paylaşılmamış elektron içeren, reaktif ve kısa ömürlü moleküllerdir. Bu moleküller, hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçlar ve zararlı kimyasalların etkisiyle oluşabilmektedir (8).

HSP ailesi strese yanıt olarak düzenlenen şaperonlardandır. Protein katlanması, protein yıkımı ve tümör büyümesi gibi olaylarda etkili olduğu düşünülen HSP90 ise birçok çalışmada araştırılmıştır (9,10). Preeklampside HSP90'ın rolünü araştırılan yeterli düzeyde çalışma bulunmamakla birlikte, bir çalışmada

preeklampsili hastalarda HSP90 seviyesinin arttığı saptanmıştır (10). Bazı klinik çalışmalarda preeklampsili hastaların plasental VEGF-A ekspresyonunun arttığı (11,12), bazılarında ise azaldığı (13,14) gösterilmiştir. HSP seviyelerinin de preeklampside koruyucu olarak arttığı düşünülmekle beraber yapılan araştırmalar sınırlı sayıdadır (15).

Bu çalışmada, preeklampsinin patogenezinde önemli yere sahip olan endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı oluşan oksidatif stres mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilmeyi amaçladık. Bu amaçla anjiyogenezde majör rolü olan VEGF-A ve oksidatif stresin birçok aşamasında farklı işlevleri olan HSP90'ın etkinliğini belirleyebilmek amacıyla preeklampitik plasentalardaki değişiklikleri histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik yöntemlerle inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kütahya Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (B.30.2. İST.0.30.90.00/27753) onay almıştır. Araştırma için kullanılan plasenta örnekleri İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan aydınlatılmış onam formunu okuyup imzalayarak katılmak istemiş olan gebelerden temin edilmiştir. Sağlıklı gebelerden normal doğum veya sezaryen esnasında alınmış olan plasentalar kontrol grubu olarak (n=10), preeklampitik gebelerden alınanlar ise vaka grubu (n=10) olarak çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Preeklampsi tanısı için ACOG preeklampsi kriterleri kullanıldı. Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ve üstüne çıkması ile 0.3 g/24 saat ve üstü proteinüri senkronizasyonu ile konuldu. Çalışmada çoğul gebelikler, gebelik öncesi ya da gestasyonel diabetes mellitus, sigara, kronik hipertansiyon, polihidroamnios, önceki böbrek hastalıkları ve akut ya da kronik inflamasyonu olan vakalar dışlanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri

	Kontrol (Ort ±SD)	Preeklampsi (Ort ±SD)
Yaş	28,10±4,280	31,90±5,666
Gestasyonel hafta (gün)	269,60±10,080	224,30±25,377
Gravida	2,30±1,252	2,00±0,943
Parite	1,10±1,287	0,50±0,527
Abortus	0,20±,422	0,30±0,483
Doğum kilosu (gr)	3315,00±576,623	1329,00±505,359
SKB	110,00±11,547	155,70±9,569
DKB	74,50±7,619	102±12,293
Proteinüri (mg/gün)	-	2541,67±1489,131

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmektedir. SKB – Sistolik kan basıncı; DKB – Diastolik kan basıncı

Histokimyasal Teknikler

Preeklampitik ve sağlıklı gebelerden alınan plasenta dokuları serum fizyolojikle yıkandıktan sonra %10'luk nötral formalinde tespit edildi. Daha sonra rutin histolojik doku takibi yapılarak parafin bloklar elde edildi. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler klasik ve pozitif şarjlı lamlara alındı. Doku kesitlerine Hematoksilin-Eozin, Masson-Trikrom ve immunohistokimyasal boyama yöntemleri uygulandı.

İmmünohistokimyasal Boyama

Kesitler, deparafinize edildikten sonra inen etil alkol serilerinden (%100-%70) geçirilip distile suya alındı. Kesitler Unmasking solüsyonu ile mikrodalgada 3x5 dk. antijen retrieval işlemine

tabi tutuldu. Örneklere endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için %3 H₂O₂-metanol ile muamele edildi. Ardından primer antikorlar (VEGF-A, sc-152 Santa Cruz Biotechnology, 1/100, HSP 90 sc-13119 Santa Cruz Biotechnology 1/100) damlatılarak bir gece buzdolabında +4°C'de nemli ortamda inkübe edildi. Ertesi gün Histostain-Plus Bulk Kit (Histostain®-Plus Bulk Kit, İnvitrogen®2nd Generation, LAB-SA Detection System) sekonder antikor kiti kullanılarak boyama tamamlandı. AEC kullanılarak renklendirildi ve Mayer's hematoksilinle zıt boyama yapılarak su bazlı kapaticıyla kapatıldı.

Görüntü Analizi

Rastgele seçilen beş alanda boyanma derecesi skorlaması yapılarak en yüksek skorlu alan tespit edildi. Her iki grup içinde, x40 büyütme alanında en az 100 hücre işaretlendi. Kesitlerde boyanan hücrelerin yüzdesi ve boyanma derecesinin kriter olarak alındığı semikantitatif bir yöntemle skorlama yapıldı. Boyanma derecesi: 0 (boyanma yok), +1 (zayıf boyanma), +2 (orta boyanma), +3 (güçlü boyanma) olarak değerlendirildi. Her kesit için immünohistokimyasal boyanma skorlaması, HScore adı verilen ve (I+1) x (PC), (I: boyanmanın derecesi, PC: her derecede boyanan hücrelerin yüzdesi) formülüyle hesaplanan bir skorlama kullanılarak yapıldı (16).

Ultrastrüktürel Yöntemler

Preeklampitik gebelerden doğum esnasında elde edilen dokuların transmisyon elektron mikroskopu incelemeleri için, pH'ı 7.3 olan Millonig fosfat tampon içerisindeki %3'lük glutaraldehit tespit sıvısında, +4°C de buzdolabında 2-4 saat tespit edildi. Sertleşen dokular 1 mm³'lük parçalara küçültülerek tekrar Millonig fosfat tamponda 15 dk. bekletildi. Yıkandıktan sonra %1'lik osmiyum tetroksitle (O₅O₄) 1 saat ikinci tespit yapıldı. 1 saat sonunda dokular 15 dakika aynı tampon içerisinde yıkandı ve dehidratasyon için %10, %30, %50, %70, %80, %96'lık etil alkollerde 10'ar dakika, %100 etil alkolde 2 kez 20'şer dakika muamele edildi.

Ardından 2 kez 15'er dakika propilenoksitte bekletilen dokular, 1/1 propilen + aralditte 1 saat, 1/3 propilen oksit + araldit karışımından 1 saat geçirilerek, gömme materyali olan saf araldite alındı ve bir gece 45°C'lik etüvde bekletildi. Örnekler ertesi gün içlerine saf araldit konulan plastik kaplara gömüldü. 60°C'lik etüvde 48 saat bırakılarak polarize olmaları sağlandı. Elde edilen elektron mikroskobu bloklarından ultramikrotomda (C. Reichert Austria) cam bıçaklarla önce 0,5 µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Bu yarı ince kesitler toluidin blue ile boyanarak istenilen bölge tespit edildikten sonra, 60-70 nm kalınlığında ince kesitler bakır gridler üzerine alındı. Bu ince kesitler önce %70'lik etanolle hazırlanmış doymuş uronil asetat ve sonra Reynold'un kurşun sitratı ile boyandı. Elde edilen kesitler elektron mikroskobu (Jeol Jem1011) ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

İstatistiksel Yöntemler

Kontrol vakalarının ve preeklampitik gebelerin VEGF ve HSP90 immünreaktivitelerinin istatistiksel analizinde ve tüm işlemlerde SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi ve tanımlayıcı analizler yapıldı. * Kontrolde göre anlamlılığı ifade etmektedir. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

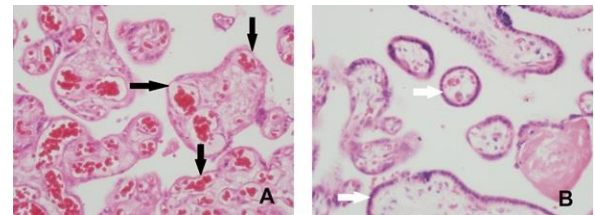
BULGULAR

Işık Mikroskopi Bulguları

Hematoksilen-Eozinle boyanan kesitlerde plasenta koryon villusları morfolojik olarak incelendi. Kalitatif olarak yapılan değerlendirmede, kontrol grubu gebelerin plasentalarında serbest villus sayısının maternal taraftan fetal tarafa doğru gittikçe artış gösterdiği ve sayıca iyi olduğu tespit edildi. Villusların etrafını çeviren sinsityotrofoblast tabakası düzenli ve ince bir tabaka olarak gözlemlendi.

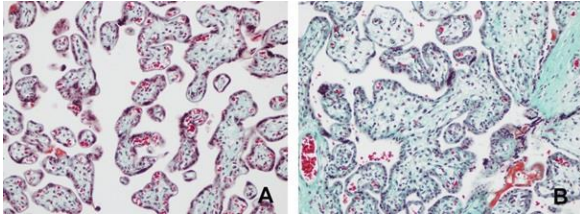
Sinsityal düğüm ve sinsityal nükleer zincir yapıları oldukça az olarak izlendi. Villuslardaki fetal kapillerler villus stromasına dağılmış halde ve sayıca fazla olarak görüldü. Kapillerlerin periferde yakın yerleşmiş olanların fetomaternal bariyeri oluşturduğu ve fetomaternal bariyerlerin düzgün ve ince bir şekilde oluştuğu, bununla beraber bariyer sayısının çokluğu izlendi. Masson boyalı kesitlerde villus stroması değerlendirilerek kolajenin terminal villuslarda embriyonal bağ doku özellikli dağınık ve gevşek bir şekilde yerleştiği gözlemlendi. Sinsityotrofoblast-fetal endotel arasında çok dar bağ doku tespit edildi (Resim 1A, Resim 2A).

Preeklampitik gebelerin plasentalarına bakıldığında ise villusların görüntü olarak çaplarının küçük, lümenlerinin daha dar ve sayıca az olduğu görüldü. İntervillöz aralıkların bazı vakalarda oldukça daralmış durumda olduğu gözlemlendi. Sinsityotrofoblast tabakasında belirgin bir sinsityal nod ve villusların etrafında nükleer zincir sayısında artış görüldü. Fetal kapiller sayısının azaldığı, fetomaternal bariyer sayısının azlığı ve kalınlaştığı saptandı. İntervillöz aralık ve kapiller arasında oluşacak olan fetomaternal bariyer arasına sinsityotrofoblast tabakasının yaptığı nükleer zincirlerin girdiği çok sayıda alan izlendi. Kapillerler sayıca az olmakla birlikte bazı vakalarda lümenleri daralmış ve büzülmüş durumdaydı. Venlerin bir kısmında dilatasyon mevcut idi. Bazı vakalarda normal sayıda kapiller görülmesine rağmen bunların dar çaplı, fonksiyonel olmayan ve fetomaternal bariyer oluşturma kapasitesinin az olduğu saptandı. Terminal villöz stromanın kolajenden zengin olduğu görüldü (Resim 1B, Resim 2B).



Resim 1.A: Kontrol grubu plasenta görüntüsü. Çok sayıda villus, geniş intervillöz aralık ve başarılı fetomaternal bariyer (siyah ok), görülmektedir; **B:** Preeklampsi grubundan fotoğraflanmış plasental villus kesiti. Nükleer zincirler

(beyaz ok) tarafından oluş.

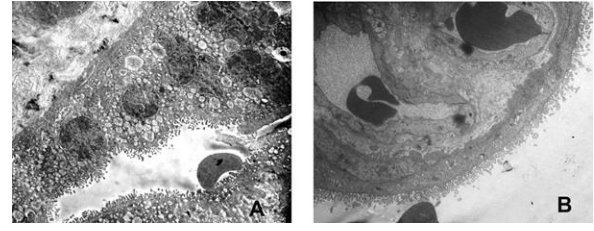


Resim 2.A: Kontrol grubundan plasental villus kesit görüntüsü. Dağınık ve gevşek villöz stroma, plasental bariyerler ve çok sayıda fetal damar izlenmektedir; **B:** Preeklampsi grubundan plasental villus kesit görüntüsü. Artmış villöz stroma görülmektedir (x200, Masson-Trikrom).

Elektron Mikroskopi Bulguları

Kontrol grubu gebelerin sinsityotrofoblast sitoplazmalarında, küçük ve normal görünümü granüllü endoplazmik retikulum (GER), normal görünümü mitokondriyonlar ve irili ufaklı veziküller gözlemlendi. Yine kontrol grubu bazal membranları ince ve düzgün olarak izlendi. Villöz stromadaki kolajen miktarı villusların serbest yüzlerine yakın kısımlarda az iken, demirleme villuslarında biraz daha yoğun olarak görüldü. Villuslardaki mikrovillinin düzgün şekilli ve sayıca iyi olduğu tespit edildi (Resim 3A).

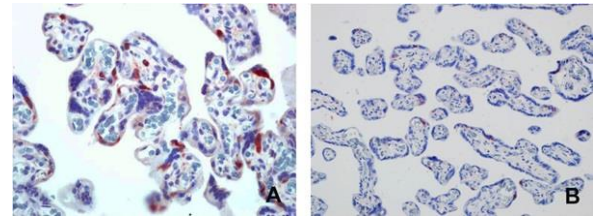
Preeklampsi gebelere bakıldığında ise genişlemiş ve şişmiş şekilde görünen GER sisternaları izlendi. Pinositotik vezikül sayısında azalma ve villöz stromada kolajen miktarında belirgin bir artış olduğu görüldü. Kontrol grubuna kıyasla bazal laminalarda belirgin bir kalınlık artışı görüldü. Sinsityal nükleer zincir ve sinsityal nod sayısında ayrıca sitotrofoblast hücre sayısında artış saptandı. Kan damarlarının sayıca az olduğu ve mevcut damarların çoğunun eritrosit rulo ile tıkalı olduğu görüldü. Ayrıca sinsityotrofoblast tabakasının yüzeyinde fibrin birikimlerine rastlandı. Bu bölgelerde belirgin mikrovillus kayıpları gözlemlendi. Villuslardaki mikrovilli yer yer küntleşmiş ve şişkinleşmiş olarak görüldü (Resim 3B).



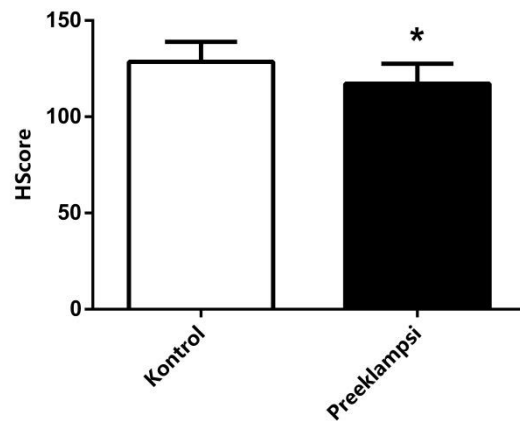
Resim 3.A: Kontrol grubu koryon villuslarından bir bölge. Sinsityotrofoblast apikalinde sık mikrovillüsler (siyah ok) ve pek çok endositoitik vezikül (yıldız) izlenmektedir (x4000); **B:** Preeklampsi grubundan bir villus kesiti. Kısalmış ve şişkinleşmiş microvilli (beyaz ok), kalınlaşmış ve kıvrılmış bazal membran, az sayıdaki pinositotik veziküller görülmektedir (x6000).

İmmunohistokimya Bulguları

Sitoplazmik VEGF-A ekspresyonu trofoblastlarda, az sayıda villus mezankimal bağ doku hücrelerinde ve kapiller endotelinde saptandı. Her iki grupta da plasental villus stromasında ve kapiller endotelinde boyanma oldukça az veya hiç yoktu. Diğer yandan villus etrafındaki trofoblast hücrelerinde her iki grupta da şiddetli, orta ve hafif şiddette ekspresyon gözlemlendi. VEGF-A ekspresyonunun preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (Resim 4, Figür 1).

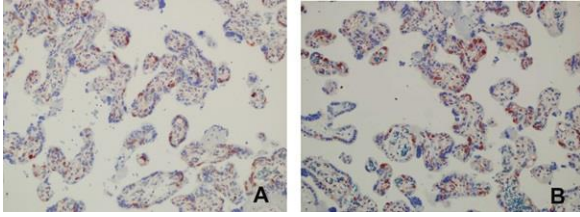


Resim 4.A: Kontrol grubu plasentalarda VEGF-A immünreaktivitesi (x400). **B:** Preeklampsi grubundaki plasentalarda VEGF-A immünreaktivitesi (x200).

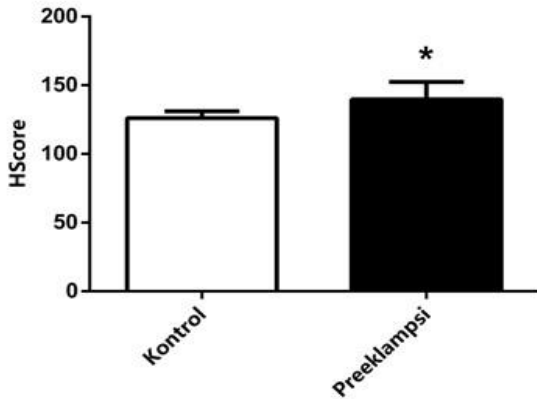


Figür 1. VEGF-A HScore sonuçları, n=10, * kontrole göre anlamlılığı (p<0,05) ifade etmektedir.

HSP90 immunreaktivitesi sitoplazmik olarak trofoblastlarda, villus mezenkimal bağ doku hücrelerinde ve kapiller endotelinde saptandı. Villus stromal hücrelerinde ve kapiller endotelinde her iki grupta hafif boyanma veya hiç boyanma olmadığı görüldü. Villus etrafındaki trofoblast hücrelerinde her iki grupta da şiddetli, orta, hafif şiddette boyanma tespit edildi. Boyanma kontrol grubuna göre preeklampatik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (Resim 5, Figür 2).



Resim 5.A: Kontrol grubu plasentalarda HSP90 immunreaktivitesi (x200). **B:** Preeklampsi grubundaki gebelerin plasentalarında HSP90 immunreaktivitesi (x200).



Figür 2. HSP90 HScore sonuçları, n=10, * kontrole göre anlamlılığı ($p<0,05$) ifade etmektedir.

TARTIŞMA

Preeklampsinin sebeplerinden olan endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı oluşan oksidatif stres mekanizmasının aydınlatılmasına yardımcı olabilmek için anjiyogenezde majör rolü olan VEGF-A ve birçok farklı işleve sahip olan HSP90'ın ifade düzeylerini ve plasentalardaki morfolojik değişiklikleri inceleyerek preeklampsi patogenezine katkıda bulunmayı amaçladık.

Bir çalışmada, terminal villuslarda büyüme ve farklılaşma yetersizliği, fetal kapiller dallanmada

azalma izlenmiş, VEGF düzeylerinin bu morfolojik değişikliklerle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (17). Bu çalışmada da görülen fetal kapiller sayısında azalma, intervillöz aralıklarda daralma önceki çalışmayı destekler niteliktedir. Bu bulgular bize bunun sebebinin gelişim bozukluğuna bağlı olabileceğini, intervillöz aralık daralmasına bağlı olarak buradan geçen kan miktarının azaldığını ve azalan villus sayısının fetusun oksijenlenmesinde yetersizliğe neden olabileceğini düşündürmüştür. Koryon villuslarını çevreleyen sinsityotrofoblast hücrelerinin küme yaparak oluşturduğu sinsityal düğüm sayısının preeklampatik grupta kontrol grubuna göre fazla olduğu izlenmiş ve elektron mikroskopunda sinsityotrofoblast bazal laminasının kalınlaştığı tespit edilmiştir. Bulgularımız, preeklampatik vakalarda sinsityal düğüm sayısının arttığı ve bazal membranda belirgin bir kalınlaşma görülen bir çalışmayı (18) desteklemektedir. Yine elektron mikroskopunda preeklampatik plasentalarda sinsityotrofoblast GER sisternalarında gözlemediğimiz genişlemeler ve şişmeler ayrıca sinsityotrofoblast içinde görülen iri vakuoller ve azalmış olan pinositotik vesiküller, hem ışık hem de elektron mikroskopik olarak preeklampsi plasentaların villöz stromasında rastlanılan yoğun kollajen lifler, Brunori ve arkadaşlarının daha önce bildirdiği bu yöndeki bulgularını destekler niteliktedir (19). GER'deki bu farklılıkların bazal membran kalınlığında artışa sebep olarak plasental bariyerin fonksiyonunu tam olarak yerine getiremediğini düşündürmektedir. Sinsityotrofoblast içinde görülen iri vakuoller ve azalmış olan pinositotik vesiküller, sinsityotrofoblastın transport özelliğinde bir azalma ve kolajen artışının da anne ve bebek arasında yetersiz bir alışveriş ile ilişkili olabileceğinin göstergesi olabilir. Bununla birlikte, preeklampatik hastalarda görülen sinsityotrofoblast tabakası üzerindeki fibrin artışı ile sinsityotrofoblast tabakasının oluşturduğu nükleer zincir sayısındaki yükselmenin de plasental bariyerin görevini yerine getirememesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Plasenta gebelik boyunca anjiyogenik büyüme faktörlerinden VEGF ailesini eksprese edebilir. Bazı yayınlar villöz ve ekstrasvillöz trofoblastlar, Hofbauer hücreleri ve anne desidual hücrelerinin VEGF-A mRNA ekspresyonuna neden olduğunu bildirmiştir (20, 21,22). Benzer çalışmalarda ise trofoblastlar haricinde villus mezenkimi, desidual makrofajlar ve desidual glandlar tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir (23, 24). Bu çalışmada ise VEGF-A'nın protein ekspresyonunu trofoblastlarda ve çok az miktarda da villus mezenkimi ve kapiller endotelinde lokalize olduğu saptanmıştır.

Anjiyogenik faktörler preeklampsi gibi durumlar ile komplike gebeliklerin sürecinde invazyonu etkileyebilirler. Böyle durumlarda invazyon bozulur ve VEGF, PIGF, VEGF-R1 ve Ang-2 düzeyleri azalır (13, 25-27). Tersine, hipoksi preeklampsiyle ilişkili olarak VEGF ve anjiyopoetinler gibi anjiyogenik faktörlerin lokal aşırı ekspresyonu sonucu lokal psödoaskülojenize sebep olabilir (28). Bozulmuş trofoblast invazyonu ve yetersiz maternal spiral arter şekillenmesi dahil olmak üzere erken plasenta kusurları, preeklampside gösterilmiştir (29). Normal plasental vaskülojeniz ve anjiyogeniz sırasında, sitotrofoblastlardaki integrin $\alpha 6\beta 4$, integrin $\alpha 5\beta 6$ ve epitelyal kadherin (E-Kadherin) azalırken, integrin $\alpha 1\beta 1$, integrin $\alpha 5\beta 3$, vasküler endotelial kadherin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve platelet endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1/CD31) artmaktadır. Bununla birlikte preeklampitik plasentanın adezyon moleküllerinden integrin $\alpha 6\beta 4$, integrin $\alpha 5\beta 6$ ve E-Kadherin'i koruduğu ve en invaziv ve en çok farklılaşmış trofoblastlar tarafından normalde eksprese edilen integrin $\alpha 1\beta 1$, integrin $\alpha 5\beta 3$, vasküler endotelial kadherin, VCAM-1 ve PECAM-1'in artışında başarısızlık olduğu daha önce yapılmış olan çalışmalarda da belirtilmiştir (30, 31). Sonuç olarak sitotrofoblastların vasküler bir fenotipe geçişindeki yetersizlik invazyona izin veren moleküller ile sınırlayan moleküllerin dengesini bozarak, sıg endovasküler invazyona

sebebiyet verir (31). Maternal-fetal arayüzündeki VEGF aile üyelerinin normal repertuarının yokluğunun preeklampside gözlenen sitotrofoblast farklılaşmasındaki kusurlara neden olabileceği ifade edilmektedir (32). Normotansif gebelikler ile karşılaştırıldığında, preeklampside immunohistokimyasal olarak plasental VEGF-A proteininin ekspresyonunun azaldığı (13, 14, 33); bazı çalışmalarda ise arttığı bildirilmiştir (11, 12, 34). Bununla birlikte, preeklampitik plasentalarda VEGF-A mRNA düzeylerinin arttığı (35), azaldığı (17) ve değişmediğini (36) gösteren çalışmalar da vardır. Bozulmuş invazyon ve spiral arter şekillenmesinin defektif utero-plasental dolaşıma ve daha sonra plasental iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (37). Burton ve arkadaşları tarafından şekillenmenin başarısızlığı sonucu koryon villuslarında oluşan hasar modellenmiş ve sonuçları tarif edilmiştir (38). Oksidatif stres ve inflamasyon gibi çeşitli stres ajanlarının preeklampsinin klinik özelliklerine yol açan maternal dolaşıma girerek, endotel disfonksiyonunu artıran çözünebilir faktörlerin salınımına katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (32). Maynard ve arkadaşları maternal plazmada dolaşan sFLT-1'in artmış plasental ekspresyonunun VEGF-A ve PIGF'yi antagonize ederek, endotel disfonksiyonuna neden olduğunu göstermiştir (39). sFLT-1, VEGF-A'ya büyük bir afiniteyle bağlanır ve bunun sonucu düşük serbest VEGF-A serum seviyeleri ortaya çıkar (32). Reuvekamp ve arkadaşları, preeklampside serum VEGF-A seviyelerinin azaldığını tespit etmişlerdir (26). Polliotti ve arkadaşları da ağır, erken başlangıçlı preeklampsinin tahmini için umut verici bir gösterge olarak VEGF-A'yı önermiştir (40). Yakın dönemde preeklampsi tedavisinde VEGF ailesinin potansiyel kullanımı incelenmeye başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, sFlt-1'in aşırı adenoviral ekspresyonuyla (Adv-sFLT-1) indüklenen gebe sıçanlarda bir preeklampsi modeli oluşturulmuş ve Adv-sFLT-1 ile enfekte edilen sıçanlarda hipertansiyon ve proteüri gözlenmiştir. Bu sıçanlarda gebe kadınlarda preeklampsi ile ilişkili

böbrek lezyonlarını anımsatan glomerüler endotelyozis gösterilmiştir. Rekombinant VEGF-A121 uygulanması sonucu sistolik kan basıncı ve proteinürde azalma ve glomerüler endotelyoziste bir iyileşme gözlenmiştir (41). Yapılan birçok çalışmada, serum serbest VEGF düzeyleri preeklampside belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (26, 42). Bu nedenle her ne kadar total VEGF seviyelerinin preeklampside artmış olabileceği söylene de fizyolojik olarak aktif konsantrasyonlarının azalabileceği belirtilmiştir (34,43,44). Bu çalışmada, preeklampsili plasental VEGF-A ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. VEGF-A immunreaktivitesinin az olması, sığ trofoblastik endovasküler invazyonu ve onun sebep olduğu anjiyogenez azalışını ve aynı zamanda hedef molekülün VEGF-A olduğunu düşündürmüştür.

HSP ailesi, strese cevaben veya stres sonrası eksprese edilen bir grup tetiklenebilen proteinlerdir (45). HSPlerin çeşitli sitotoksik ajanlardan hücreleri koruduğu son yıllarda anlaşılmıştır. Yapısal olarak eksprese edilen proteinler, diğer hücrel proteinler için şaperon görevi görür. Bununla birlikte oluşan polipeptidin erken katlanmasını önler ve proteinlerin organellere taşınmasını sağlar (46). Stres proteinlerinin seviyesindeki artışın tetiklenmesi, hücrelerin stres ajanlarına maruz kalmasıyla ilişkilidir. Tetiklenmiş stres proteinleri protein denatürasyonunu ve/veya hasarın onarılmasını sağlayarak, stres ile ortaya çıkan hasardan hücreleri koruyabilir (15). İntervillöz oksijen konsantrasyonlarındaki büyük değişimler ROS üretimini arttırırken, iskemik reperfüzyona yol açar (47). Oksidatif stres koşullarında reaktif oksijen türlerinden süperoksit anyone, uygun NO(nitrik oksit) ile reaksiyona girerek dokularda peroksinitrit üretimini arttırır (48). Bazı çalışmalarda, preeklampitik kadınlarda antioksidan kapasitesindeki düşüş, SOD aktivitesinin azalmasına ve yüksek peroksinitrit seviyelerine bağlanmıştır (49). HSPlerin fazla ekspresyonu fizyolojik stres sırasında hücrelerin korunmasında önemlidir. Gebeliğin devam

etmesinde hayati öneme sahip metabolik olarak aktif olan dokulardan plasenta dokusu, preeklampside fazla strese maruz kaldığı ve HSP70 üretimindeki artışın da sebebi olarak belirtilmiştir (15). NO maternal kan damarlarında güçlü bir etkiye sahiptir ve üretimi kısmen HSP90 ile kontrol edilir (50). HSP90'ın endotel hücrelerinde endotel nitrik oksit sentaza (eNOS) bağlanmasının enzim aktivitesini arttırdığı ve bunun NO'nun biyolojik varlığının ve vasküler homeostazın korunmasında hücre seviyesinde bir öneme sahip olduğu kaydedilmiştir (50). HSPlerin hücre kaderini belirleme kabiliyetleri preeklampsi gibi patolojik durumlarda önem arz etmektedir. HSP90'ın endotel fonksiyonda da koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir (51). Bu çalışmada, preeklampsi patogenezinde HSP90'ın rolü olup olmadığını araştırmak için HSP90 immunreaktivitesinin değerlendirilmiştir; preeklampsili plasental HSP90 ekspresyonunun anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.

Preeklampsi oluşum mekanizmasında anjiyogenik faktörlerin yetersiz salınması rol oynamaktadır. Dokulara gelen kan akımı azaldığından reaktif olarak anjiyogenik faktörlerin artışı da görülebilir. Bu sebeple yapılan çalışmalarda preeklampsideki VEGF-A'nın artış artmadığına yönelik kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Bu reaktif anjiyogenezin artışına rağmen hipoksi sonucunda hücreyi stresten korumaya yönelik HSP90 gibi dengeleyici mekanizmaların yetersiz kalması sonucu hipoksi, endotelial hasar ve buna bağlı oksijen radikallerinin artması kaçınılmazdır. Preeklampside anjiyogenezin azalması veya yetersiz plasantasyona bağlı hipoksi ve buna bağlı strese cevap olarak HSP90'nin düzeylerinin artması, preeklampsinin bilinen ama tam açıklığa kavuşturulamamış mevcut patogenezinin uyumlu bulunup katkı sağlamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda geniş olarak preeklampitik plasentaların ışık ve elektron mikroskopik düzeyde ayrıntılı morfolojik analizinin yapılmasıyla birlikte preeklampsi

patogenezinin moleküler mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamış; anjiyogenezde majör rolü olan VEGF-A'nın immunreaktivitesinin azaldığı ve stress sonucu artan bir molekül olan HSP90'ın hücreyi korumak amacıyla immunreaktivitesinin arttığı, dolayısıyla da her iki molekülün preeklampsi patogenezinde oldukça önemli rollere sahip olduğu belirlenmiştir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kısaltmalar:

VEGF-A, Vasküler endotelial büyüme faktörü-A; HSP90, Isi şoku proteini90; ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists; GER, Granüllü endoplazmik retikulum; PIGF, Plasental büyüme faktörü; VEGF-R1, Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1; Ang2, Anjiyopoetin-2; PECAM-1, Platelet endotelial hücre adezyon molekülü; VCAM-1, Vasküler hücre adezyon molekülü-1; E-Kadherin, Epitelial kadherin; NO, Nitrik oksit; sFLT-1, Solubl fms benzeri tirozin kinaz-1; eNOS, Endotelial nitrik oksit sentaz.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin No.: 219. Washington, DC: The College; 1996. p. 1-8
2. Am. Coll. Obstet. Gynecol. Comm. Obstet. Pract. 2002. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 99: 159-67
3. Hogberg U. The World Health Report 2005: "make every mother and child count" - including Africans. Scand J Public Health, 2005. 33(6): p. 409-11.
4. Young BC , Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of Preeclampsia. Annu Rev Pathol. 2010; 5: 173-92.
5. Kong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1049-59.
6. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. Placenta 1980; 1: 3-19
7. Cunningham FG, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD., Williams Obstetrics 21th edition. 2001: McGRAW-HILL.
8. Cross CE, et al. Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med, 1987. 107(4): p. 526-45.
9. Csermely P, et al. The 90-kDa molecular chaperone family: structure, function, and clinical applications. A comprehensive review. Pharmacol Ther, 1998. 79(2): p. 129-68.
10. Padmini E, Venkatraman U and Srinivasan L. Mechanism of JNK signal regulation by placental HSP70 and HSP90 in endothelial cell during preeclampsia. Toxicol Mech Methods, 2012. 22(5): p. 367-74.
11. Simmons LA, et al. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. BJOG, 2000. 107(5): p. 678-85.
12. Akercan F, et al. The immunohistochemical evaluation of VEGF in placenta biopsies of pregnancies complicated by preeclampsia. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2008. 277(2): p. 109-14.
13. Zhou Y, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am J Pathol, 2002. 160(4): p. 1405-23.
14. Cirpan T, et al. Evaluation of VEGF in placental bed biopsies from preeclamptic women by immunohistochemistry. Clin Exp Obstet Gynecol, 2007. 34(4): p. 228-31.
15. Padmini E. Placental Heat Shock Protein 70 Overexpression Confers Resistance Against Oxidative Stress in Preeclampsia. Turk J Med Sci, 2008. 38 (1): p. 27-34.
16. Sahin Z, et al. Distribution of Notch Family Proteins in Intrauterine Growth Restriction and Hypertension Complicated Human Term Placentas. Acta Histochem. 2011; 113(3): 270-6.
17. Cooper JC, et al. VEGF mRNA levels in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol, 1996. 103(12): p. 1191-6.
18. Saeed I. Histomorphological Changes in Placentae of Pre-Eclamptic Mothers with Reference to Vasculosyncytial Membrane Thickness and Syncytial Knot Formation. Journal of Rawalpindi Medical College (JRM), 2012. 16(1): p. 51-54.
19. de Luca Brunori I, et al. Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. 118(2): p. 182-9.
20. Clark DE, et al. Localization of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy. Human Reproduction, 1996. 11(5): p. 1090-8.
21. Jackson MR, et al. Localization of two angiogenic growth factors (PDEC GF and VEGF) in human placentae

- throughout gestation. *Placenta*, 1994. 15(4): p. 341–53.
22. Schiessl B, et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta*, 2009. 30(1): p. 79–87.
 23. Vuorela P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta. *Biology of Reproduction*, 1997. 56(2): p. 489–94.
 24. Clark DE, et al. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. *J Endocrinol*, 1998. 159(3): p. 459–67.
 25. Torry DS, et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 179(6 Pt 1): p. 1539–44.
 26. Reuvekamp A, et al. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(10): p. 1019–22.
 27. Zhang, EG, et al. The regulation and localization of angiopoietin-1, -2, and their receptor Tie2 in normal and pathologic human placentae. *Molecular Medicine*, 2001. 7(9): p. 624–35.
 28. Wulff C, et al. Angiogenesis during primate placentation in health and disease. *Reproduction*, 2003. 126(5): p. 569–77.
 29. Khong TY, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*, 1986. 93(10): p. 1049–59.
 30. Zhou Y, Damsky CH and Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*, 1997. 99(9): p. 2152–64.
 31. Zhou Y, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest*, 1993. 91(3): p. 950–60.
 32. Andraweera PH, Dekker GA and Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(4): p. 436–57.
 33. Lyall F, et al. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta*, 1997. 18(4): p. 269–76.
 34. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM (2003) Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *Clin Endocrinol Metab* 88(11): 5555–63
 35. Chung JY, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), endocrine gland derived-VEGF, and VEGF receptors in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(5): p. 2484–90.
 36. Ranheim T, Staff AC, and Henriksen T. VEGF mRNA is unaltered in decidual and placental tissues in preeclampsia at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001. 80(2): p.93–8.
 37. Brosens IA, Robertson WB and Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*, 1972. 1: p. 177–91.
 38. Burton GJ et al., Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*, 2009. 30(6): p. 473–82.
 39. Maynard E, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003. 111(5): p. 649–58.
 40. Polliotti BM et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*, 2003. 101(6): p. 1266–74.
 41. Li Z et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*, 2007. 50(4): p. 686–92.
 42. Livingston JC et al. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(6): p. 1554–7.
 43. Levine RJ et al., Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004. 350(7): p. 672–83.
 44. Koga K, Osuga Y, Yoshino O et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88, 2348–2351
 45. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu. Rev. Genet.* 1988.22:631–677
 46. Hartl FU, Martin J, Neupert W. Protein Folding in the Cell: The Role of Molecular Chaperones Hsp70 and Hsp60. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1992; 21: 293–322.
 47. Chappell LC et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 1999. 354(9181): p. 810–6.
 48. Cooke CL and Davidge ST. Peroxynitrite increases iNOS through NF-kappaB and decreases prostacyclin synthase in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*,

2002. 282(2): p. C395–402.
49. Roggensack AM, Zhang Y and Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension*, 1999. 33(1): p. 83–9.
 50. Garcia-Cardena G, et al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature*, 1998. 392(6678): p. 821–4.
 51. Gu Y, et al. Increased superoxide generation and decreased stress protein Hsp90 expression in human umbilical cord vein endothelial cells (HUVECs) from pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 2006. 25(3): p. 169–82.

İç Anadolu'da Üçüncü Basamak Bir Merkezde Nabız Oksimetresi Tarama Sonuçları Pulse Oximetry Screening Results at a tertiary care center in Central-Anatolia, Turkey

Fatma Hilal YILMAZ¹ , Nuriye TARAKÇI EMİROĞLU² , Mehmet Burhan OFLAZ³ , Hüseyin ALTUNHAN² 

¹Dr. Ali Kemal Belviranlı Obstetrics and Children Hospital, Department of Neonatology, Konya, Turkey

²Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Neonatology, Konya, Turkey

³Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Pediatric cardiology, Konya, Turkey



Öz

AMAÇ: Hastanemizdeki yenidoğanlarda kritik konjenital kalp defektlerinin erken tanısı için nabız oksimetresi taramasının sonuçlarını değerlendirmek ve ülke çapında bir tarama programı uygulanmadan önce sonuçlarımızı paylaşmak.

YÖNTEMLER: Bu, Nisan 2018 ile Ocak 2020 arasında 2261 bebek üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmadır. Predüktal ölçüm için sağ taraf, duktal sonrası ölçüm için sağ veya sol ayak Nellcor nabız oksimetresi (Covidien, MA, ABD) kullanılarak ölçüldü.

BULGULAR: 2261 yenidoğanda 2261 bebeğin ortalama doğum haftası 38.05 ± 1.32 hafta ve doğum kilosu 3204.21 ± 478.28 g idi. Ortalama tarama süresi 25.9 ± 7.3 saat idi (medyan 25 saat; min – maks 7-96 saat). İlk ölçümde testi geçen bebeklerin predüktal ve postduktal saturasyon ölçümlerinin ortalama değerleri 96.46 ± 1.65 ve 95.99 ± 1.49 idi. Çalışmaya alınan bebeklerin 2247'si (% 99,38) taramadan geçti, 14'ü (% 0,61) geçemedi. Kritik konjenital kalp defektlerinde genel test yanlış pozitif oranı % 0.6 idi. Taramayı geçemeyenlerin hiçbirinde kritik konjenital kalp defekti görülmedi. Kritik konjenital kalp defektleri vakası saptanmadığından duyarlılık ve pozitif prediktif değer hesaplanamadı. Nabız oksimetre testinin özgüllüğü ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 99.3 ve % 100 idi.

SONUÇ: Nabız oksimetreli taramanın özellikle ikinci basamak sağlık hizmeti sunan perifer bölgelerde yaygınlaştırılması gerektiğinin altını çiziyoruz. Kritik konjenital kalp defektlerinin nabız oksimetresi ile taranmasının ülkemizdeki ulusal tarama programına dahil edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the results of the pulse oximeter screening for the early diagnosis of critical congenital heart defects in newborns in our hospital and to share our results before the implementation of a nationwide screening program.

METHODS: This was a retrospective study of 2261 infants evaluated between April 2018 and January 2020. Right-hand was used for preductal measurements while right or left foot were used for post-ductal measurements and data were collected using Nellcor pulse-oximetry (Covidien, MA, USA).

RESULTS: The average birth week of infants was 38.05 ± 1.32 weeks and average birth weight was 3204.21 ± 478.28 grams. The mean screening time was 25.9 ± 7.3 hours (median 25 hours; min-max 7–96 hours). The mean values of the pre-ductal and post-ductal measurements of the infants who passed the test at the first measurement were 96.46 ± 1.65 and 95.99 ± 1.49 . Two thousand two hundred forty-seven (99.38%) of the infants included in the study underwent screening, 14 (0.61%) could not pass. Overall, false positive rate was 0.6 % for critical congenital heart defects. Critical congenital heart defects were not seen in any of those who could not pass the scan. Sensitivity and positive predictive value could not be calculated, as no critical congenital heart defects case was detected. The specificity and negative predictive value of the pulse-oximetry test were 99.3% and 100.0 % respectively.

CONCLUSION: We highlight that screening with pulse oximetry should be popularized particularly in peripheral regions providing secondary health care services. We think that screening of critical congenital heart defects with pulse-oximetry should be included in the national screening program in our country.

Anahtar Kelimeler: Nabız oksimetri taraması, Konjenital kalp defektleri, Türkiye

Keywords: Pulse-oximetry screening, Critical congenital heart defects, Turkey

INTRODUCTION

Congenital heart defects are the most common group of congenital anomalies in newborns, with

a frequency of 7- 8 in 1000 live births, approximately 30.0 % being critical congenital heart defects (1-3). Major critical congenital heart defects are; tricuspid atresia, pulmonary

İletişim Bilgisi / Correspondence

Fatma Hilal Yılmaz, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Konya - Turkey

E-mail: f.h.yilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.07.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

atresia, Fallot tetralogy, truncus arteriosus, transposition of the great vessels, total anomalous pulmonary venous return, and hypoplastic left heart syndrome. Critical congenital heart diseases require an invasive procedure with a catheter or surgery in the first month of life (4). Today, in advanced centers, most patients with congenital heart defects are diagnosed with prenatal ultrasonography and have a chance to confirm their diagnosis by fetal echocardiography. However, 30.0% of newborns with congenital heart disease are discharged from the hospital with undiagnosed critical congenital heart defects, more often in centers that do not have these facilities (5,6). Critical congenital heart defects may be overlooked in the routine clinical examination of newborns since symptoms and signs may be subtle or no symptoms have appeared yet (7). For this reason, the American Academy of Pediatrics recommends the screening of the newborns with pulse-oximetry for the early diagnosis of critical congenital heart defects (8). Early diagnosis and treatment management are possible with this screening made for pre and post-ductal saturation, which is non-invasive and easily applicable. The high sensitivity and specificity of pulse oximetry screening have been demonstrated and confirmed by studies and meta-analysis involving many infants from different countries (9-11). Numerous countries (USA, China, Sweden, Germany) have already implemented this scanning procedure (12). Pulse-oximetry screening in our country is not yet included in the screening program of the Ministry of Health. However, many centers conduct this scanning. This study aims to evaluate the results of the pulse oximeter screening for the early diagnosis of critical congenital heart defects in newborns in our hospital and to share our results before the implementation of a nationwide screening program.

MATERIAL AND METHODS

Study design

Between April 2018 and January 2020, a total of 5558 infants were born at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital.

This is a retrospective study and the screening results of 2261 babies are included. These are the babies with gestational ages over 34 weeks and were not admitted to the neonatal intensive care unit. Seven of these babies had severe congenital heart diseases diagnosed during prenatal period (hypoplastic left heart in two, total pulmonary venous return anomaly in one, transposition of the great arteries in one, tetralogy of fallot in two, and tricuspid atresia in one case). Premature babies, babies without family consent and those diagnosed with prenatal heart disease were excluded from the study. Before screening, parents were informed and their consents were obtained.

Ethics Committee approval for this study was obtained from Necmettin Erbakan University with the Ethics Committee decision number of 2020/2333.

Measurements

Before the measurement, all newborn infants underwent detailed cardiac and systemic examinations. If there were murmurs, cyanosis, and arrhythmia on physical examinations, these patients were considered symptomatic. According to the results of laboratory, imaging, and physical examination, these symptomatic patients underwent echocardiography by the pediatric cardiologist. The pulse-oximetry screening was performed by following the screening protocol proposed by the American Academy of Pediatrics (8). Infants born with spontaneous vaginal delivery were screened in the first 24 hours just before discharge. Infants born by cesarean section were screened within the first 48 hours. Right-hand was used for preductal measurement and right or left foot were used for post-ductal measurement by using Nellcor pulse-oximetry (Covidien, MA, USA) with a disposable probe. Measurements were

conducted by a trained resident. Any screening saturation $\geq 95.0\%$ and saturation difference between the right hand and foot of $\leq 3.0\%$ was defined as passed (Measurement result is negative). If the saturation was $< 90.0\%$ in the right hand or any foot, it was defined as failed (Measurement result is positive). If the right hand or any standing saturation was between 90.0% and 94.0% , or the saturation difference was at least 4.0% , the measurement was repeated two more times with an interval of an hour. It was considered "positive" if it failed. The patients whose first measurements were negative or only one of the three measurements were positive were accepted as negative and the test was terminated. All infants with positive measurement results have echocardiography performed within 24 hours. All echocardiographic measurements were performed by a single pediatric cardiologist with 10 years of pediatric cardiology experience using the GE, Vivid T8, China device. Patients who underwent echocardiography (with cardiac symptoms and / or positive saturation measurement result) were divided into 2 groups as critical congenital heart diseases (+) and critical congenital heart diseases (-) according to the criteria previously defined in the literature (2, 13).

Statistical analysis

Data entry, statistical analysis, and reporting procedures were performed on an electronic medium. Descriptive analysis was performed for demographic and clinical characteristics of the patients. The distribution of data was assessed by using a one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Data are demonstrated as mean \pm standard deviation for normally distributed continuous variables and frequencies (percentile) for categorical variables. Values between different groups were compared using the independent-samples t-test. Mann-Whitney U test was used if the data were not normally distributed. The χ^2 test was used to assess the differences between

categorical variables. Test results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Sensitivity, specificity, as well as positive and negative predictive values were calculated for pulse-oximetry screening.

Results

Between the dates we recorded, a total of 5558 live births took place in our center. We recorded the screening results of 2268 infants. Seven infants with prenatal diagnosed critical congenital heart defects were excluded from the study (Figure-1). The average birth week of infants was 38.05 ± 1.32 and average birth weight was 3204.21 ± 478.28 grams. Two hundred forty-eight (10.9 %) of the infants were late preterm. Rate of vaginal births were 12.0% ($n=272$) and the rate for cesarean section was 88.0% ($n=1989$). The mean screening time was 25.9 ± 7.3 hours (median 25 hours; min-max 7–96 hours). The mean values of the pre-ductal and post-ductal measurements of the infants who passed the test at the first evaluation were 96.46 ± 1.65 and 95.99 ± 1.49 . There was no difference between demographic and clinical variables between infants who passed and failed except for the birth weight (Table-1). Mothers of the infants screened most commonly had gestational diabetes at a rate of 6.1% , followed by preeclampsia at a rate of 3.7% . There were repeat measurements for 239 infants (10.5%). Two thousand two hundred forty-seven (99.38%) of the infants included in the study underwent screening, 14 (0.61%) could not pass. Overall test false positive rate was 0.6% for critical congenital heart defects. Critical congenital heart defects were not seen in any of those who could not pass the scan (Table-2). Echocardiography was performed in 55 infants. The indications were presence of clinical finding ($n = 50$), test positivity ($n = 14$), or both ($n = 9$). The echocardiography results were as follows; normal variants in 47 (85.4%), non- critical congenital heart defects in 8 (14.5%), and critical congenital heart defects in 0 (0.0%). Sensitivity

and positive predictive value could not be calculated, as no critical congenital heart defects case was detected. The specificity and negative predictive value of the pulse-oximetry test were 99.3% and 100.0 % respectively. The infants who

passed the test were followed-up in an outpatient setting for 6 months. Among these patients, none were then diagnosed with critical congenital heart defects.

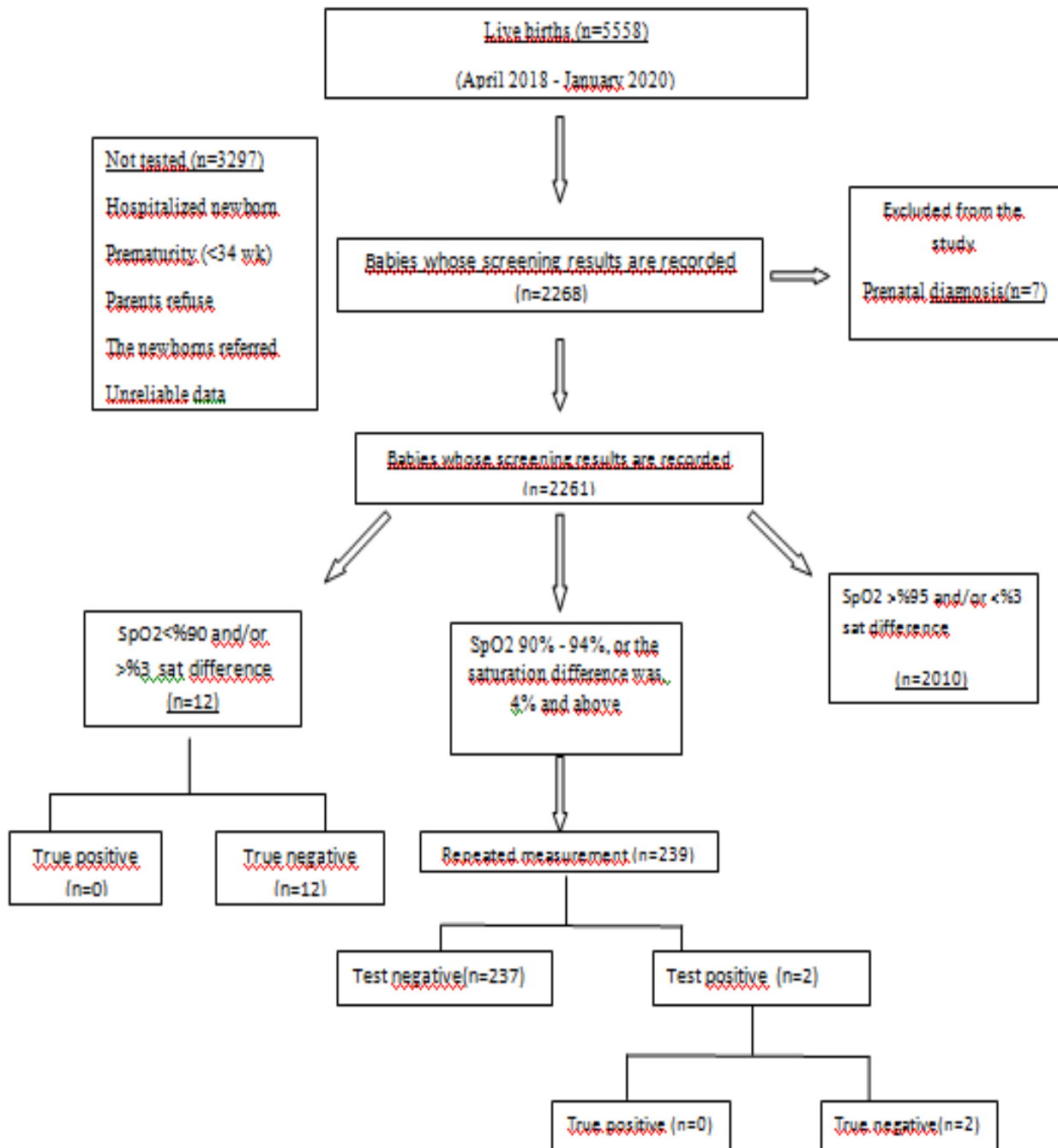


Figure 1. Seven infants with prenatal diagnosed critical congenital heart defects were excluded from the study

Table 1. Comparison of Demographic and Clinical Features of the Group Failing and Passing the Pulse-oximetry Screening

Variables	Groups	n	Median	Minimum	Maximum	Z	Z Statistics	P value
Gestational age (w)	Failed scan	14	38.00	35.00	40.00		-0.108	0.914
	Passed scan	2027	38.00	33.00	42.20			
Mother Age(y)	Failed scan	14	27.00	24.00	43.00		-0.257	0.797
	Passed scan	2247	28.00	3.00	51.00			
Birth weight (g)	Failed scan	14	3745.00	2500.00	4630.00		-2.599	0.009*
	Passed scan	2247	3200.00	1470.00	5020.00			
Height (cm)	Failed scan	14	50.20	45.00	55.00		-0.907	0.364
	Passed scan	2242	50.00	21.00	58.00			
Head circumference (cm)	Failed scan	14	34.75	32.00	38.00		-1.108	0.268
	Passed scan	2241	34.50	28.00	54.00			
1-min Apgar	Failed scan	14	7.00	6.00	8.00		-1.018	0.309
	Passed scan	2247	7.00	0.00	9.00			
5-min Apgar	Failed scan	14	8.00	7.00	9.00		-0.683	0.495
	Passed scan	2247	8.00	0.00	10.00			
Preductal Saturation SpO2	Failed scan	14	91.00	86.00	96.00		-6.101	0.001*
	Passed scan	2247	96.00	90.00	100.00			
Postductal Saturation SpO2	Failed scan	14	95.00	92.00	96.00		-3.386	0.001*
	Passed scan	2247	95.00	90.00	100.00			
Screening time (hour)	Failed scan	14	26.00	16.00	55.00		-1.110	0.267
	Passed scan	2247	25.00	7.00	96.00			

* Refers to situations where $p < 0.05$.

Tablo 2. Echocardiography Results of 14 Newborns Failed from Pulse-oximetry Screening

Patient number	Sex	Gestational age (w)	Birth weight (g)	Physical Examination Finding	ECHO Results
1	Male	39	3790	No	ASD*
2	Female	37	3910	Murmur	ASD*+VSD**
3	Female	38	3320	No	ASD*
4	Female	40	4220	No	ASD*
5	Female	38	3320	No	ASD*
6	Male	39	3800	No	ASD*
7	Male	40	4630	Murmur	NORMAL
8	Male	35	2620	No	NORMAL
9	Male	38	3640	No	ASD*
10	Female	40	3700	Cyanosis	NORMAL
11	Male	40	2500	Murmur	VSD**
12	Male	35	3980	No	NORMAL
13	Female	36	2560	No	NORMAL
14	Female	38	4240,	No	NORMAL

* Atrial septal defect

** Ventricular septal defect

Tablo 3. Comparison of results of screening with pulse-oximetry of studies from our country and all around the world

Study	Year	Infant count (n)	Sensitivity	Specificity	False positive rate
Thangaratinam et al ¹⁰	2012	229.421	76.5%	99.9%	0.14%
deWahl Granelli et al ⁶	2009	39.821	65.5%	99.8%	0.2%
Turska Kmieć et al ¹⁶	2012	52.993	78.9%	99.9%	0.026%
Riede et al ²³	2010	41.442	77.8%	99.9%	0.1%
Dilli et al ¹⁸	2019	4888	83.3%	99.9%	0.76%
Ozalkaya et al ¹⁷	2016	8208	60%	99.8%	0.12%
Hamilçikan and Can ¹⁹	2017	4236	0.2%
This study	2020	2261	99.3%	0.6%

Discussion

The cardiovascular malformation is responsible for 6.0-10.0 % of all infant deaths. Among congenital malformations, it constitutes 20.0-40.0 % of deaths (13). With the diagnosis and treatment possibilities developed in recent years, the importance of catching ductus-dependent critical congenital heart defects in the critical period has increased. Preoperative mortality and morbidity directly affect surgical success and long-term good results. For this reason, early diagnosis and treatment of children with congenital heart defects are recommended by screening newborn infants with pulse-oximetry, which is a non-invasive and cheap method, for the early detection of critical congenital heart defects (7,14).

An increasing number of centers worldwide are reported to be using this method of screening (15). Thangaratinam et al. reported a specificity of 99.9% and a false positive rate of 0.05% in their meta-analysis (10). De-Wahl Granelli and colleagues. according to the screening results of 39.821 infants, reported a specificity of 62.0% reported and a sensitivity of 99.8% (6). Turska Kmiec and colleagues. reported high sensitivity and specificity with 78.9% and 99.9 % in their studies involving 51.698 infants (16).

Although it has not been introduced by the Ministry of Health as a mandatory screening program in our country, many centers from our country continue to share their screening results. Ozalkaya et al. reported the sensitivity and specificity of pulse oximetry screening in the diagnosis of critical congenital heart defects as 60.0 % and 99.9%, respectively (17). In a prospective study by Dilli et al. in which they shared data from centers of 4 different levels in our country, they determined a sensitivity of 83.3%, a specificity of 99.9%, a positive predictive value of 11.9%, and a negative predictive value of 99.9% (18). Among the studies, their study was the first feasibility study conducted before the

decision of introducing a screening program by the ministry. Not surprisingly, the mean pre- and post-ductal saturation of the center of the highest level was the lowest. Sensitivity could not be determined in our study, as we could not diagnose any patient with critical congenital heart defects in our study. However, our specificity was as high as 99.3%, similarly to the literature.

In another study from our country, when pre- and post-ductal saturations of infants screened for critical congenital heart defects before and after postnatal 24 hours were compared, HamilÇıkan et al. revealed that infants screened earlier had a lower mean saturation (19). The false-positive rate was lower in the group screened earlier but the authors indicated that, in this group, cases including early neonatal sepsis and transient tachypnea of the newborn were determined in false-positive cases. Many studies are demonstrating that screening after the 24th hour in absence of evidence of congenital heart disease (cyanosis, tachypnea, etc.) significantly reduces false positivity without altering the sensitivity (10, 20, 21). However, if an earlier discharge is needed due to conditions of the hospital, saturation measurement in asymptomatic neonates should be delayed as much as possible (close to the 24th hour) and during discharge. The recommendation of the American Academy of Pediatrics is that the screening should be started after the 24th hour, if possible, and completed within second day of life (8). In our study, the mean screening time was over 24th hour; however, among our cases screened within the first 24 hours due to early discharge following a spontaneous vaginal birth, only one case had a false-positive result. In our study, among infants with a false-positive test result, we did not diagnose any case with an extra-cardiac cause including transient tachypnea of the newborn or sepsis. We attribute this situation to the fact that we follow the infants with respiratory distress, even mild, and suspicious general conditions under a

radiant warmer, and then give the infants to their mothers after we are certain about their conditions. Additionally, infants with their mothers are routinely being examined twice within 24 hours. In a recent study, Diller et al. reported that modifying the screening algorithm to repeat the pulse-oximetry test for once instead of twice might detect additional infants with a significant disease without a substantial increase in false-positive rate (22).

In studies in which screening for critical congenital heart defects with pulse-oximetry was performed, the false-positive rate varies between 0.1 % to 0.89 % (2). This rate was found to be 0.84 % by Ewer et al., 0.17 % by Granelli et al., and 0.10 % by Reide et al. (13, 23, 24). We attribute a higher false-positive rate in our study to our lower number of cases.

In this study, we could not detect any patient with critical congenital heart defects by screening. We attribute this result to the fact that almost all pregnant women who gave birth in our hospital, a center of perinatology, were followed by perinatologists who are working in cooperation with a pediatric cardiologist with experience in fetal echocardiography. In a study by Banait et al., they indicated that this screening did not statistically significantly contribute to the rate of diagnosis determined by prenatal ultrasonography and postnatal physical examination in centers with a high rate of diagnosis with critical congenital heart defects but this could not be applied to centers lacking these facilities (25).

The limitations of the study are that the study was retrospective and that we could not detect critical congenital cardiac patients in screening.

Similar to the world literature, screening results from our country reveals that this noninvasive, cost-effective, and easy-to-apply test has the quality to be applied to prevent overlooking of cases with critical congenital heart defects (Table-3). Based upon our study, we highlight

that screening with pulse oximetry should be popularized particularly in peripheral regions providing secondary health care services, in addition to centers in which the patients are followed-up by a perinatologist and fetal echocardiography is available. Thus, overlooking of such patients in these centers seems more likely. Based on this study, we think that screening of critical congenital heart defects with pulse-oximetry should be included in the national screening program in our country.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet*. 2010; 375:649–56.
2. Frank LH, Bradshaw E, Beekman R, et al. Critical congenital heart disease screening using pulse-oximetry. *J Pediatr* 2013; 162: 445–453.
3. Ailes EC, Gilboa SM, Honein MA, Oster ME. Estimated number of infants detected and missed by critical congenital heart defect screening. *Pediatrics*. 2015; 135:1000–8.
4. Bruno CJ, Havranek T. Screening for critical congenital heart disease in newborns. *Adv Pediatr*. 2015;62(1):211–26.
5. Peterson C, Ailes E, Riehle-Colarusso T Et al. Late detection of critical congenital heart disease among US infants: estimation of the potential impact of proposed universal screening using pulse-oximetry. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):361–70.
6. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse-oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39, 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: 3037.
7. Hoffman JI. It is time for routine neonatal screening by pulse-oximetry. *Neonatology* 2011; 99: 1–9.
8. Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128: 1259–1267.
9. Ewer AK. Screening for critical congenital heart defects with pulse-oximetry: medical aspects. *Am J Perinatol*

- 2016; 33: 1062–1066.
10. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al. Pulse-oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn infants: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2012; 379: 2459–2464.
 11. Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, et al. Pulse-oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. *Lancet* 2014; 384: 747–754. Erratum in: *Lancet*. 2014; 384:746.
 12. Kumar P. Universal Pulse Oximetry Screening for Early Detection of Critical Congenital Heart Disease. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016; 10: 35–41.
 13. Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT et al. Pulse-oximetry screening for congenital heart defect in newborn infants (PuseOx): A test accuracy study. *Lancet* 2011; 378(9793): 785-794.
 14. Walsh W. Evaluation of pulse-oximetry screening in middle tennessee cases for consideration before universal screening. *J Perinatol* 2011; 31(2): 125-129.
 15. Narayen IC, Blom NA, Ewer AK et al. Aspects of pulse-oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101: F162–7.
 16. Turska Kmieć A, Borszewska Kornacka MK, Błaz W, et al. Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Mazovia province: experience of the POLKARD pulse-oximetry programme 2006–2008 in Poland. *Kardiol Pol* 2012; 70: 370–376.
 17. Ozalkaya E, Akdağ A, Sen I, et al. Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Bursa province. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1105–1107.
 18. Dilli D, Doğan V, Özyurt BM et al. Should we start a nationwide screening program for critical congenital heart disease in Turkey? A pilot study on four centres with different altitudes. *Cardiol Young*. 2019 ;29(4):475-480.
 19. Hamilçikan Ş, Can E. Critical congenital heart disease screening with a pulse oximetry in neonates. *J Perinat Med*. 2018;46(2):203-207.
 20. Valmari P. Should pulse-oximetry be used to screen for congenital heart disease? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92:219-24.
 21. Ewer AK. Review of pulse-oximetry screening for critical congenital heart defects in newborn infants. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28:92-6.
 22. Diller CL, Kelleman MS, Kupke KG et al. A modified algorithm for critical congenital heart disease screening using pulse-oximetry. *Pediatrics* 2018; 141: pii: e20174065.
 23. Granelli A, Wennergren M, Sandberg K et al. Impact of Pulse-oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: a3037.
 24. Riede FT, Wörner C, Dahnert I et al. Effectiveness of neonatal pulse-oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010; 169(8): 975-981.
 25. Banait N, Ward-Platt M, Abu-Harb M et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart disease: a comparative study of cohorts over 11 years. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019:1-5.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Geri Dönüşüm Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of The Recycling Habits of Medical Faculty Students

Hatice İKİŞİK , Alpaslan ARI , Mustafa ÇAKIR , Yavuz İLERİ , Ezgi ASLAN , Burak Emre SABREDEN 

Metin KARAKAYA , Sena AKBAŞ , Mehmet Furkan TUNCER , Işıl MARAL 

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul - Türkiye



Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Sürdürülebilir bir yaşam için geri dönüşümün önemi giderek artmaktadır. Özellikle son yıllarda, çevrenin korunması ve sürdürülebilirlik bilinci üniversitelerde sıkça konuşulan konular arasına girmiştir. Bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencilerinin geri dönüşüm alışkanlıklarının değerlendirilmesi ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, İstanbul'da yer alan bir üniversitenin tıp fakültesinde eğitim görmekte olan 785 öğrenci üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın verileri Kasım 2019 tarihinde, anket formlarının gözlem altında cevaplanması ve e-anket yöntemleriyle toplanmıştır. Kullanılan anket formunda, katılımcıların sosyo-demografik bilgileri ile ilgili sorular ve Ersoy Quadir (2015) tarafından geliştirilen 21 maddelik "Geri Dönüşüm Alışkanlıkları" ölçeği yer almıştır. Veriler SPSS paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Analizlerde Ki-Kare testi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR: Araştırma kapsamına alınan öğrencilerin %31,5'i (n=247) "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" alışkanlığını gerçekleştirirken; %73,9'u (n=580) "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" alışkanlığını ve %19,5'i (n=153) "Atık Üretimini Azaltma" alışkanlığını gerçekleştirdiği saptanmıştır. Geri dönüşüm alışkanlığına yönelik faktörlerin, bireylerin demografik özellikleriyle ilişkisi incelendiğinde özellikle "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" konusunda kadın cinsiyetin erkek cinsiyete, ayrıca halk sağlığı derslerinde çevre sağlığı dersi almış öğrencilerin henüz almayanlara göre daha duyarlı oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Tıp fakültesinin ilk yıllarından itibaren özellikle halk sağlığı dersleri başta olmak üzere geri dönüşümle ilgili konuların üzerine daha çok önem verilmesi ve bunun yanında çevre kuruluşlarına katılımın teşvik edilmesi, öğrencilerin farkındalık ve alışkanlıklarını geliştirmede yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Geri dönüşüm alışkanlıkları, tıp fakültesi öğrencileri, çevre eğitimi.

Abstract

INTRODUCTION: The importance of recycling is gradually increasing for a sustainable life. Especially in recent years, environmental protection and sustainability awareness have been among the frequently discussed topics in universities. With this study, it was aimed to evaluate the recycling habits of medical school students and to determine the factors affecting this.

MATERIAL and METHOD: Material and Method: This descriptive study was carried out on 785 students studying at the medical faculty of a university in Istanbul. The data of the research were collected in November 2019 by filling survey forms under observation and e-survey methods. The questionnaire used included questions about the socio-demographic information of the participants, and the "Recycling Habits" scale consisted of 21 items developed by Ersoy Quadir (2015). The data were evaluated using the SPSS package program. Chi-square test was used in the analyzes of data, and $p < 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS: While 31.5% (n=247) of the students included in the study were found to have the habit of "separating recyclable materials at source", 73.9% (n=580) had the habit of "re-use for other functions" and 19.5% (n=153) "reducing waste production". When the relationship between the factors of recycling habit and the demographic characteristics of individuals was examined, the female gender was seen to be more sensitive than the male gender, especially in "Re-use for Other Functions". Besides, the students who took environmental health lessons in public health lessons for the same factor were found to be more sensitive than those who did not yet, and the differences observed for both independent variables were found to be statistically significant ($p < 0.05$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Starting from the first years of the medical school, putting more emphasis on recycling-related issues, particularly public health lessons, along with encouraging participation in environmental organizations, would help developing students' awareness and habits.

Keywords: Recycling habits, medical school students, environmental education.

GİRİŞ

Teknolojideki ilerleme ve sanayileşme ile orantılı ilerleyen kentleşme hızı ve nüfustaki artış, gerek Türkiye’de gerekse dünya genelinde insanın çevreye olan etkisini oldukça arttırmıştır (1). Üretim ve pazarlamadaki ilerleme, doğal kaynak kullanımını arttırırken; tüketimin sürekli artması da endüstriyel, tıbbi ve evsel atık miktarını arttırmıştır. Küresel ısınmanın çoğalması, doğal dengenin bozulması, yer kürede yaşayan çoğu canlının yok olması ve insan sağlığına verilen zarar da bunların doğurduğu sonuçtur (1,2). İşte bu sebeple sürdürülebilir yaşam için geri dönüşümün önemi anlaşılmaktadır (3).

Üniversitelerde çevrenin korunması ve sürdürülebilirlik bilinci, sıkça konuşulan konular arasında yer almakta ve hem formel hem de in formel eğitimler vasıtasıyla çevreye olan farkındalığın arttırılması amaçlanmaktadır (4). Ayrıca ülkemizde olduğu gibi yurt dışındaki pek çok üniversitede de geri dönüşüm politikasının geliştirildiği görülmektedir. Bu politikaların ışığında seminer ve konferanslar düzenleyerek üniversite mensuplarına ve toplumun diğer fertlerine eğitimler verilmektedir. Öte yandan okul müfredatlarına geri dönüşümün önemini anlatan dersler eklenmektedir (4,5). Bu da; geri dönüşümün arttırılmasına katkının, önemli bir kısmının üniversitelerden geleceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalara göre; üniversite talebelerinin çoğunun çevre bilinci ile hareket etmediğini göstermiştir (4,6).

Bu çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin geri dönüşüm ve çevre dostu uygulamaları ne oranda gerçekleştirdiklerinin tespit edilmesi, bunlara etki eden faktörlerin belirlenmesi ve geçerli önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma, İstanbul’da yer alan bir üniversitenin tıp fakültesinde eğitim görmekte olan gönüllü öğrenciler üzerinde Kasım 2019 tarihinde yürütülmüştür. Araştırmanın

verileri, gerekli ön açıklama ve bilgilendirme yapılarak gözlem altında ve Google form üzerinden oluşturulan e-anket yöntemiyle online toplanmıştır. Oluşturulan anketin araştırma öncesi, 10 kişi üzerinde ön denemesi yapılmıştır. Anket uygulama yöntemi seçiminde ulaşılabilirlik göz önüne alınmış ve staj döneminde olan 4., 5. ve 6. sınıflar için ise Google form üzerinden oluşturulan e-anket yöntemi tercih edilmiştir. Gözlem altında uygulanan anket verileri ise teorik dersler öncesinde anket formları dağıtılarak elde edilmiştir.

Çalışmada kullanılan anket formunda, katılımcıların sosyo-demografik bilgileri ile ilgili sorular, fakülte dışında çevre sağlığı eğitimi (kongre, seminer, toplantı, kurs vb.) alma durumları ile ilgili bir soru ve Ersoy Quadir (2015) tarafından geliştirilen 21 maddelik “Geri Dönüşüm Alışkanlıkları” ölçeği yer almıştır.

Ersoy Quadir (2015) tarafından geliştirilip, geçerlilik-güvenirliği yapılan (güvenirlik katsayısı Alpha=0.806) “Geri Dönüşüm Alışkanlıkları Ölçeği”, 17 maddeden oluşmuş ve kendi içinde üç faktöre ayrılmıştır. Faktörler sırasıyla; 5 soruluk “Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma”, 6 soruluk “Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma” ve 6 soruluk “Atık Üretimini Azaltma”dır. Tüm ölçek maddeleri “Her zaman” (5 puan), “Çoğu zaman” (4 puan), “Bazen” (3 puan), “Nadiren” (2 puan), “Hiçbir zaman” (1 puan) şeklinde derecelendirilmiş; 5’li likert tipi ölçek ile değerlendirilmiştir (2).

Ölçek puan ortalamalarının analizinde Ersoy Quadir’in (2015) çalışması referans alınarak “3.40 ve üzeri” kesim değeri olarak belirlenmiş ve ilişkili alışkanlığı gerçekleştirdiği şeklinde değerlendirilmiştir (2).

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Analizlerde Ki-Kare testi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 kabul edilmiştir.

Araştırma için Sağlık Bakanlığı İstanbul

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 06.11.2019 tarihinde gerekli izinler alınmıştır (2019/0449).

BULGULAR

Çalışmaya tıp fakültesinde tüm öğrenim yıllarına kayıtlı öğrencilerin %85'i (n=785) katılmıştır. Katılımcıların %44,5'i (n=349) erkek, %55,5'i (n=436) kadındır. Katılımcıların %47,0'si (n=369) evde (Aile veya Akriba Yanında), %28,0'i (n=220) evde (Yalnız veya Arkadaşlar ile), %22,7'si (n=178) yurtlarda (devlet veya özel) ve %2,3'ü (n=18) ise bunların dışında diğer yerleşim yerlerinde yaşamaktadır (Tablo 1).

Öğrencilerin 5'li likert tipindeki "Geri dönüşüm Alışkanlıkları" her bir ölçek sorusu için verdikleri cevapların ayrıntılı dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Araştırma kapsamına alınan öğrencilerin ölçek alt faktörleri için aldıkları puanlar sırasıyla, "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" başlığı altındaki sorular için ortalama $2,86 \pm 0,82$; "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" başlığı için ortalama $3,82 \pm 0,73$; "Atık Üretimini Azaltma" başlığı için ortalama $2,79 \pm 0,78$ 'dir. Katılımcıların %31,5'i (n=247) "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" alışkanlığını gerçekleştirirken; %73,9'u (n=580) "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" alışkanlığını ve %19,5'i (n=153) "Atık Üretimini Azaltma" alışkanlığını gerçekleştirdiği saptanmıştır (Tablo 3).

Geri dönüşüm alışkanlığına yönelik faktörlerin, bireylerin demografik özellikleriyle ilişkisi incelendiğinde özellikle "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" konusunda kadınların, erkeklere göre daha duyarlı oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4).

Söz konusu tıp fakültesinde çevre eğitimine yönelik dersler 3. sınıfın bahar döneminde 2 teorik ders saati olarak halk sağlığı dersleri kapsamında verilmektedir. Buna göre halk sağlığı derslerinde çevre sağlığı eğitimi almış olan klinik

(4., 5. ve 6. Sınıf) öğrencileriyle, henüz tıp fakültesinde çevre sağlığı eğitimi almamış klinik öncesi dönem (1. 2. ve 3. Sınıf) öğrencileri karşılaştırıldığında "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" konusunda klinik öğrencilerinin prelinik öğrencilerine göre daha duyarlı oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,045$) (Tablo 4).

Tıp fakültesi dışında çevre sağlığı eğitimi almış olmanın geri dönüşüm alışkanlığına etkisi incelendiğinde "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" ve "Atık Üretimini Azaltma" konularında eğitim almış olanların olmayanlara göre daha duyarlı oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $p=0,016$) (Tablo 4). Henüz tıp fakültesinde çevre sağlığı eğitimi almamış öğrenciler arasında fakülte dışı çevre sağlığı eğitimi almış olmanın geri dönüşüm alışkanlığına etkisi incelendiğinde ise "Atık Üretimini Azaltma" konusunda eğitim almış olanların olmayanlara göre daha duyarlı oldukları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Geri dönüşüm alışkanlığına yönelik faktörlerin bireylerin yaşadığı yere göre ilişkisi incelendiğinde aile yanı, yurt, öğrenci evi ve diğer yerleşim yerlerinde kalan katılımcıların sırasıyla "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" alışkanlığını %36,3, %32,6, %22,3 ve %33,3; "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" alışkanlığını %78,6, %64,0, %73,2 ve %83,3 ve "Atık Üretimini Azaltma" alışkanlığını %21,7, %22,5, %13,6 ve %16,7 oranında gerçekleştirdikleri saptanmıştır. Katılımcıların yaşadıkları yerlere göre alışkanlıkları gerçekleştirmeleri açısından "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" ($p=0,005$) ve "Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma" ($p=0,003$) faktörleri için istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Katılımcıların yaşadıkları yerlere göre alışkanlıkları gerçekleştirmeleri açısından "Atık Üretimini Azaltma" alışkanlığında ise istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir ($p=0,071$).

Tablo 1. Öğrencilere İlişkin Demografik Veriler ve Çevre Sağlığı Eğitim Durumları

Özellikler	Toplam (Sayı=356)	
	Sayı	%
Cinsiyet		
<i>Kadın</i>	436	55,5
<i>Erkek</i>	349	44,5
Sınıf		
<i>Preklinik</i>	397	50,5
<i>Klinik</i>	388	49,5
Konaklama Yeri		
<i>Devlet veya Özel Yurt</i>	178	22,7
<i>Evde (Aile veya Akraba Yanında)</i>	369	47,0
<i>Evde (Yalnız veya Arkadaşlar ile)</i>	220	28,0
<i>Diğer</i>	18	2,3
Çevre Sağlığı Eğitimi (Fakülte Dışı)		
<i>Var</i>	107	13,6
<i>Yok</i>	678	86,4

Tablo 2. Geri Dönüşüm Alışkanlıkları Ölçek Sorularına Cevapların Dağılımı

<i>Geri Dönüşüm Alışkanlıkları Ölçek Soruları</i>	1 [†]	2 [†]	3 [†]	4 [†]	5 [†]	<i>Ortalama Puan</i>
Teneke kutu, kâğıt, plastik, naylon torba, metal, pet şişe vb. kuru çöpleri ayrı olarak biriktiririm.	14,6	24,8	32,9	21,8	5,9	2,79
Gazete ve/veya dergi ile ambalaj, kağıt-karton atıkları geri dönüşüm kutusuna atarım.	5,7	14,1	27,6	38,2	14,3	3,41
Kırık aynaları, şişe parçalarını, depozitosuz şişeleri cam kumbaralarına atarım.	18,0	28,2	28,0	18,5	7,4	2,69
Metal atıkları geri dönüşüm kutusuna atarım.	18,7	27,5	29,0	18,6	6,1	2,66
Evde meyve, sebze, yemek atıkları ve bunların bulaştığı geri kazanılamayacak hale gelen kağıtları yaş çöplerin (organik atıkların) olduğu kutuya atarım.	24,2	21,0	21,9	17,2	15,7	2,79
Alışveriş sonrası kullandığım plastik poşetlerin sağlam ve temiz olanlarını yeniden kullanırım.	2,4	3,7	8,2	26,0	59,7	4,37
Çöpleri biriktirenken hazır plastik çöp torbası yerine alışveriş poşetlerini kullanıyorum.	6,0	8,9	20,1	30,6	34,4	3,78
Kullanılmış eşya ve giysilerimi, çocukların oyuncaklarını ve eski kitaplarımı ihtiyacı olanlara veya bunları toplayan kurum veya kuruluşlara veririm.	5,5	13,6	21,1	27,8	32,0	3,67
Yiyecekleri saklarken plastik sarıncılara veya alüminyum folyolara sarmak yerine tekrar tekrar kullanılabilen saklama kaplarında muhafaza ederim.	5,5	10,3	24,6	33,6	26,0	3,64
Evde boşalan şişe, kutu ve benzeri ambalaj malzemelerini başka amaçlarla kullanırım.	2,8	12,0	23,8	36,9	24,5	3,68
Not almada, karalama yapmada daha önceden kullandığım kağıtları, zarfları kullanırım.	3,6	9,6	21,5	36,7	28,7	3,77
Pille çalışan saat, hesap makinesi, oyuncak gibi cihazların yerine pilsiz veya güneş enerjisiyle çalışanları tercih ederim.	28,8	32,1	22,8	10,6	5,7	2,32
Kullanılıp atılan piller yerine şarj edilebilir piller kullanırım.	23,8	31,1	23,3	15,4	6,4	2,49
Bozuk ya da kullanmadığım eski model bilgisayar gibi elektronik cihazları elektrikçi veya elektronikçilere veririm.	22,4	29,8	21,5	16,4	9,8	2,61
Alışverişe giderken sepet, file ya da uzun süreli kullanılabilen pazar çantası taşırım.	10,8	12,7	20,1	34,1	22,2	3,44
Hazır yoğurt, ayran, konserve yiyecek, komposto, turşu, meyve suyu ve bunun gibi yiyecekleri satın almak yerine evde kendim yaparım.	18,5	20,0	24,5	22,7	14,4	2,95
Kağıt havlu ve tek kullanımlık peçete yerine yıkanabilir bez havlu ve bez peçete kullanırım.	14,1	20,3	31,3	21,9	12,4	2,98

†: 1 - Hiçbir Zaman, 2- Nadiren, 3- Bazen, 4 - Çoğu Zaman, 5- Her Zaman

Tablo 3. Geri Dönüşüm Alışkanlıkları Ölçek Faktörlerinin Ortalama Puanlara Göre Dağılımı

	Madde Sayısı	Minimum	Maksimum	$\bar{X} \pm Sx$	$\bar{X}=3.40$ ve üzeri*	
					Sayı	%
Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma	5	1	5	2,86±0,82	247	%31,5
Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma	6	1	5	3,82±0,73	580	%73,9
Atık Üretimini Azaltma	6	1	5	2,79±0,78	153	%19,5

*; 3.40 ve üzeri ortalama puanı olanlar bu davranışı gerçekleştiriyor olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4. Geri Dönüşüm Alışkanlıkları Ölçek Faktörleri Puanlarının Cinsiyetlere, Sınıflara ve Fakülte Dışı Çevre Sağlığı Eğitimi Alma Durumlarına Göre Dağılımı

	Değişkenler	$\bar{X}=3.40$ ve üzeri*		$\bar{X}=3.40$ ve üzeri*		P		
		Sayı	%	Sayı	%			
Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma	(Cinsiyet)	Erkek	113	32,4	Kadın	134	30,7	0,622
	(Sınıf)	Preklinik	113	28,5	Klinik	134	34,5	0,067
	(Fakülte Dışı Eğitim)	Evet	54	50,5	Hayır	193	28,5	<0,001*
Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma	(Cinsiyet)	Erkek	222	63,6	Kadın	358	82,1	<0,001*
	(Sınıf)	Preklinik	281	70,8	Klinik	299	77,1	0,045*
	(Fakülte Dışı Eğitim)	Evet	86	80,4	Hayır	494	72,9	0,100
Atık Üretimini Azaltma	(Cinsiyet)	Erkek	61	17,5	Kadın	92	21,1	0,203
	(Sınıf)	Preklinik	81	20,4	Klinik	72	18,6	0,514
	(Fakülte Dışı Eğitim)	Evet	30	28,0	Hayır	123	18,1	0,016*

*; 3.40 ve üzeri ortalama puanı olanlar bu davranışı gerçekleştiriyor olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Araştırma kapsamında belirlenen $X=3.40$ ve üzeri ortalama değerine göre faktörleri ele aldığımızda; alışkanlıkları gerçekleştirme yüzdeleri “Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma” %31,5, “Diğer İşlevler İçin Yeniden Kullanma” %73,9 ve “Atık Üretimini Azaltma” %19,5 olarak saptanmıştır. Ehrampoush (2005) da çalışmasında tıp fakültesi öğrencilerinin geri

dönüşüm alışkanlıklarını benzer şekilde düşük bulmuştur (7). Bu verilerle, geleceğin doktorlarının çevre konularına duyarlılıkları açısından diğer üniversite öğrencilerden ayrışmadığı söylenebilir (8,9).

Araştırmamızda “Diğer işlevler için yeniden kullanma” alışkanlıklarının kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede daha fazla uyguladığı tespit edilmiştir. Bu bulgunun

literatürdeki bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür (10 - 12). Kadınların çevre ve geri dönüşümle ilgili daha olumlu bir tutuma sahip olabilecekleri fikri birçok yurt dışı kaynaklı çalışma tarafından da desteklenmektedir (13 - 15). Peki, erkek ve kadınlar arasındaki bu farklılığın sebebini nasıl açıklayabiliriz? Bunun nedenlerinden biri domestik hizmetlerden (ev halkına yönelik hizmetler) geleneksel olarak kadınların daha fazla sorumlu olmaları ve dolayısıyla "diğer işlevler için yeniden kullanma " eylemlerini birebir uygulamalarına bağlı olabilir (11,16). Ayrıca Cambridge psikiyatri kliniğine ait olan erkek ve kadın beyninin yapısal farklılıklarına ilişkin yaptıkları kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında; beynin duyu merkezi olan limbik sistemin kadınlarda daha büyük yapıda olduğuna ve kadınların duygusal sinyallere daha duyarlı olduklarına dikkat çekilmiştir. Bu nedenle kadınlar, ölçeklerdeki önermeleri cevaplarken çevre ile ilgili üzücü olaylara daha fazla tepki vermiş ve ölçeklerden daha yüksek puan almış olabilirler (16,17).

Öğrenciler geri dönüşümün çevre için önemini, gerekli olan çevre bilincini çevre eğitimiyle kazanırlar (18). Buradan hareketle araştırmamızda çevre eğitiminin alışkanlıklar üzerindeki etkisi test edilmiş, halk sağlığı dersleri kapsamında çevre sağlığı eğitimi almış öğrencilerin almayanlara göre "Geri Dönüştürülebilir Materyalleri Kaynağında Ayırma" ve "Atık Üretimini Azaltma" konularında daha duyarlı oldukları bulunmuştur. Eğitimin, alışkanlıkları olumlu yönde etkilediğine dair bu bulguların literatürdeki bulgularla da uyumlu olduğu görülmüştür (16,19 - 21). Öte yandan az sayıda çalışma ise eğitimin anlamlı bir fark yaratmadığı yönündedir (22,23).

Çevreye verdiği zararlarla sürekli gündeme gelen ve ülkemizde 1 Ocak 2019'dan itibaren parayla satılmaya başlanan naylon poşetler ile ilgili olarak "Atık Üretimini Azaltma" faktörü içerisinde yer alan sorulardan "Alışverişe giderken sepet, file ya da uzun süreli kullanılabilen pazar çantası

taşıyım" sorusuna katılımcıların %10,8 hiçbir zaman, %12,7'si ise nadiren şeklinde cevap vermesi dikkat çekicidir. Gürbüz ve Yılmaz'ın (2018) üniversite öğrencilerinin naylon poşet kullanımına ilişkin tutum ve davranışlarını inceleyen çalışmalarında, öğrencilerin naylon poşetlerin zararlı olduğunu bilinmelerine rağmen naylon poşet kullanımı devam ettiğine dair veriler çalışmamızla örtüşmektedir (24).

Çalışmamızda katılımcıların yaşadıkları yerlere göre geri dönüşüm alışkanlıklarında farklılıkların olduğu görülmüştür. Bu sonucun nedenini eldeki verilerle açıklamak mümkün görülmemektedir. Ancak Thogersen ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, hane halkının geri dönüşüm davranışını geliştirebilmelerinin yaşadıkları yerdeki atık toplama ve geri dönüşüm hizmetleri ile doğrudan ilgili olduğu sonucuna ulaşmıştır (25).

Geri dönüşüm alışkanlıkları üzerine yapılan bu çalışmada katılımcıların ayrıntılı sosyoekonomik verilerine (hane halkına yönelik eğitim ve gelir düzeyi vb) ulaşılmamış olması ve öğrencilerin eğitim değişkeninin yanı sıra konu ile ilgili fakülte dışında sosyal sorumluluk görevleri üstlenip üstlenmediklerinin bilgisinin olmaması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca çalışmanın belirli bir fakülte ile kısıtlı kalması, sonuçların diğer alanlara ve bağlamlara genelleştirilmesini sınırlandırabilir.

Sonuç

Araştırmamız tıp fakültesi öğrencilerinin geri dönüşüm alışkanlıklarını değerlendirmiş ve bu konu hakkında verilmesi gereken eğitimin geliştirilmesi gerektiğini destekler nitelikte bir çalışma olmuştur. Yaptığımız çalışma eğitim programlarında geri dönüşüm bilincini kazandırmak adına bir yol çizilmesi gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Tıp fakültesinin ilk yıllarından itibaren özellikle halk sağlığı dersleri başta olmak üzere geri dönüşümle ilgili konuların üzerine daha çok önem verilmesi, uygulamalı eğitimler ile saha gezilerine yer verilmesi ve çevre

kuruluşlarına katılımın teşvik edilmesi öğrencilerin farkındalık ve alışkanlıklarını geliştirmede yararlı olacaktır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kaçtıoğlu S, Şengül Ü. Erzurum Kenti Ambalaj Atıklarının Geri Dönüşümü İçin Tersine Lojistik Ağı Tasarımı Ve Bir Karma Tam Sayılı Programlama Modeli. Atatürk Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Dergisi. 2010;24(1):89-112.
2. Quadir SE. Kamu Çalışanlarının Çevre Bilinçleri Üzerine Bir İnceleme (Selçuk Üniversitesi, Konya Örneği), Selçuk Üniversitesi / Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi. 2015;17(1):107-129.
3. Ergülen A, Ünal Z. Sürdürülebilirlik Çerçevesinde Ambalaj Atıklarının Geri Dönüşümü Üzerine Doğrusal Programlama Uygulaması. Ulakbilge. 2017; 6(22):279-296.
4. Kanbak A. Üniversite Öğrencilerinin Çevresel Tutum Ve Davranışları: Farklı Değişkenler Açısından Kocaeli Üniversitesi Örneği. Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2015; (30): 90-77.
5. Sahin S, Hatunoglu Z. Geri Dönüşüm Sistemlerine Yönelik Algı Düzeyi, Finansmanı Ve Muhasebeleştirilmesi: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Örneği, Ekonomik Ve Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2016;12(2):73-93.
6. Müderrisoğlu H, Altanla A. Attitudes And Behaviors Of Undergraduate Students Toward Environmental Issues. Int. J. Environ. Sci. Tech. 2011;8 (1): 159-168.
7. Ehrampoush MH, Moghadam MHB. Survey Of Knowledge, Attitude And Practice Of Yazd University Of Medical Sciences Students About Solid Wastes Disposal And Recycling. Iranian J Env Health Sci Eng. 2005;2(2):26-30
8. Ozden M. Environmental Awareness And Attitudes Of Student Teachers: An Empirical Research. International Research In Geographical And Environmental Education 2008;17(1):40-55.
9. Berberoglu G, Tosunoglu C. Exploratory And Confirmatory Factor Analyses Of An Environmental Attitude Scale (Eas) For Turkish University Students. The Journal Of Environmental Education. 1995; 26: 40-44.
10. Şenyurt A, Temel AB, Özkahraman Ş. Üniversite Öğrencilerinin Çevresel Konulara Duyarlılıklarının İncelenmesi. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2011;2(1):8-15.
11. Şama E. Öğretmen Adaylarının Çevre Sorunlarına Yönelik Tutumları. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2003; 23(2):99-110.
12. Koc I, Kuvac M. Preservice Science Teachers' Attitudes Toward Environment. International Journal Of Environmental And Science Education 2016;11(13):5925-41.
13. Banga Margaret. Household Knowledge, Attitudes And Practices In Solid Waste Segregation And Recycling: The Case Of Urban Kampala. Zambia Social Science Journal. 2011;2(1):27-39.
14. Safari Y, Karimyan K, Gupta VK, Et Al. A Study Of Staff'S Awareness And Attitudes Towards The Importance Of Household Hazardous Wastes (HHW) Management (A Case Study Of Kermanshah University Of Medical Sciences, Kermanshah, Iran). Data Brief. 2018; 19:1490-1497. Published 2018 Jun 19.
15. Bergman BG. Assessing Impacts Of Locally Designed Environmental Education Projects On Students' Environmental Attitudes, Awareness, And Intention To Act. Environmental Education Research, 2016;22(4):480-503
16. Tamam İ, Yürekli MV, Başaran Ö, Uskun E. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çevre Sorunlarına Yönelik Farkındalıkları Ve Çevresel Tutumları. Smyrna Tıp Dergisi. 2017;8-17.
17. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. A Meta-Analysis Of Sex Differences In Human Brain Structure. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2014; 39:34-50.
18. Çimen O, Yılmaz M. İlköğretim Öğrencilerinin Geri Dönüşümle İlgili Bilgileri Ve Geri Donuşum Davranışları. Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2012; 25(1): 63-74.
19. Sam N, Gürsakal S, Sam R. Üniversite Öğrencilerinin Çevresel Risk Algısı Ve Çevresel Tutumlarının Belirlenmesi. Akademik Bakış Uluslararası Hakemli Sosyal Bilimler E-Dergisi. 2010; 20:1-16.
20. Ek HN, Kılıç N, Ögdüm P, Düzgün G. Adnan Menderes Üniversitesinin Farklı Akademik Alanlarında Öğrenim Gören İlk Ve Son Sınıf Öğrencilerinin Çevre Sorunlarına Yönelik Tutumları Ve Duyarlılıkları. Kastamonu Eğitim Dergisi. 2009;17(1): 125-136.
21. Uyanık G. Öğretmen Adaylarının Çevre Sorunlarına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Ve Tutumlarının İncelenmesi. Online Fen Eğitimi Dergisi 2016;1(1):30-41.
22. Aksoy B, Karatekin K. Farklı Programlardaki Lisans Öğrencilerinin Çevreye Yönelik Duyuşsal Eğilimleri. Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi. 2011;15(3): 23-36.
23. Özdemir O, Yıldız A, Ocaktan E, Sarışen Ö. Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Çevre Sorunları Konusundaki Farkındalık Ve Duyarlılıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004;57(3):117-27.

24. Gürbüz H, Yılmaz V. Üniversite Öğrencilerinin Naylon Poşet Kullanımına İlişkin Tutum Ve Davranışlarının Yapısal Eşitlik Modellemesiyle Araştırılması. Sosyoekonomi Dergisi 2018; 26(38):135-149.
25. Thøgersen J, Olander F. The Dynamic Interaction Of Personal Normsand Environment-Friendly Buying Behavior: A Panel Study. Journal Of Applied Social Psychology 2006; 36(7): 1758-1780.

Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Hipervolemi İle Serum N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid (Nt-Probnp) Düzeylerinin İlişkisi

The Relationship Between Hypervolemia and Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptid (Nt-Probnp) Levels in Chronic Hemodialysis Patients

Özgür Akın OTO 



İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Hemodiyaliz hastalarında volüm durumunun değerlendirilmesi için kullanılacak en iyi yöntemin ne olduğu belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı kronik hemodiyaliz hastalarında N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri ile Bioimpedans Spektroskopisi (BIS) ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve hipervolemiyi öngördürecek NT-proBNP düzeylerini saptamaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya toplam 34 hasta dâhil edildi. BIS ölçümleri hafta içi diyaliz öncesinde yapıldı ve 6 ay süreyle ayda bir sefer ölçümler tekrarlandı. Ölçümlerle eş zamanlı olarak NT-proBNP düzey tayini de yapıldı. Hastalara ait laboratuvar ve demografik verilere medikal kayıtlardan erişildi. Yapılan 6 ölçümün tamamında OH/Hücre Dışı Sıvı Volümü (OH/HDS) oranı 0.15'den daha fazla olan hastalar hipervolemik olarak kabul edildi. Diğer analizler 6 aylık verilerin aritmetik ortalamaları üzerinden yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılan toplam 34 hastanın 27'si (%79.4) erkek, 7'si (%20.6) kadındı. Hipervolemik olan hastaların serum fosfor düzeyleri 5.2 ± 1.2 mg/dl iken hipervolemik olmayan hastaların fosfor düzeyleri 3.9 ± 0.9 mg/dl idi ($p = 0.03$). Hipervolemisi olan hastalarda serum parathormon seviyeleri [704.0 pg/ml (266.0 – 1318.0)] olmayanlara göre [325.0 pg/ml (207.0–450.0)] anlamlı düzeylerde daha yüksek saptandı ($p = 0.049$). Tüm çalışma grubunun ortalama NT-proBNP düzeyi 8156.4 ng/ml (3304.0 – 28113.0) idi. Hipervolemik olan grupta ortalama NT-proBNP düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu [10762.3 ng/ml (7471.6- 23608.8), 5210.0 ng/ml (1995.0 – 11681.8); $p = 0.028$].

Çok değişkenli regresyon analizlerinde NT-proBNP düzeylerinin hipervolemi için belirleyici güce sahip olduğu görüldü [OR1.014 (1.003-1.034), $p = 0.01$], NT-proBNP için 7287 pg/ml ve üstündeki değerlerin %81 sensitivite %47 spesifite ile hipervolemik hastaları saptayabileceği saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kronik hemodiyaliz hastalarında NT-proBNP düzeyleri hipervolemiyi öngördürücü güce sahiptir.

Abstract

INTRODUCTION: The best volume status evaluation method in hemodialysis patients remains undetermined. This study aims to investigate the relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and BIS measurements in chronic hemodialysis patients and to determine NT-proBNP levels that will predict hypervolemia.

MATERIALS and METHODS: 34 patients were included in the study in total. Bioimpedance measurements with body composition monitors were performed prior to weekly dialysis and measurements were repeated monthly for 6 months. Simultaneously, NT-proBNP level was determined. Laboratory and demographic data of the patients were accessed through medical records. The patients who exhibited overhydration/extracellular water (OH/ECW) ratio >15% in all 6 measurements were considered as hypervolemic. Other analyzes were made on the arithmetic average of the 6-month data.

RESULTS: 27 (79.4%) of 34 study patients were male and 7 (20.6%) were female. Serum phosphorus levels of hypervolemic patients were 5.2 ± 1.2 mg/dl compared to 3.9 ± 0.9 mg/dl of the non-hypervolemic patients ($p = 0.03$). Serum parathormon levels in hypervolemic patients [704.0 pg/ml (266.0 – 1318.0)] were significantly higher than non-hypervolemics [325.0 pg/ml (207.0–450.0), $p = 0.049$]. The average NT-proBNP level of the whole study group was 8156.4 ng/ml (3304.0 – 28113.0). Average NT-proBNP levels of the hypervolemic group were significantly higher [10762.3 ng/ml (7471.6- 23608.8), 5210.0 ng/ml (1995.0 – 11681.8); $p = 0.028$].

In multivariate regression analysis found that NT-proBNP levels have a determinant power for hypervolemia (OR: 1.014, $p = 0.01$), and 7287 pg/ml and above values for NT-proBNP detect hypervolemic patients with 81% sensitivity and 47% specificity.

DISCUSSION and CONCLUSION: NT-proBNP levels in chronic hemodialysis patients can predict hypervolemic patients.

Anahtar Kelimeler: Hipervolemi, bioimpedans spektroskopisi, NT-proBNP, hemodiyaliz

Keywords: Fluid overload, Bioimpedance, NT-proBNP, hemodialysis

GİRİŞ

Hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar kronik hemodiyaliz (HD) hastalarında başlıca ölüm nedenidir (1). Hipervolemik olan HD hastalarında kardiyovasküler mortalitenin daha yüksek olduğu bilinmektedir (2). Ancak HD hastalarında volüm durumunun objektif olarak değerlendirilmesi zordur ve bu amaç için kullanılacak en iyi yöntemin ne olduğu halen belirsizliğini korumaktadır. Gündelik pratikte hastaların volüm durumu sıklıkla klinik değerlendirme ile belirlenir. Bu amaçla ekokardiyografik olarak sol atriyum çapı, inferior vena kava genişliği ve sol ventrikül duvar kalınlığının ölçülmesi gibi yardımcı yöntemler de sıklıkla kullanılır (3). Son zamanlarda kolay uygulanabilir, hızlı, nispeten ucuz ve noninvaziv bir metot olan Biyoempedans Spektroskopisi (BIS) bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde elektriksel sinyal iletkenliğindeki değişiklikler özel bir algoritma ile değerlendirilerek ekstrasellüler sıvı hacmi hesaplanabilir (4, 5).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda artmış N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (N-terminal pro-brainnatriuretic peptide; NT-proBNP) düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Prediyaliz ve diyaliz hastalarında NT-proBNP düzeyleri koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi ve/veya disfonksiyonu gibi yapısal anormallikler ve kardiyak olayları öngördürücü güce sahiptir (7-9). Ancak NT-proBNP'nin hemodiyaliz hastalarında hipervolemiyi değerlendirmek için kullanımı halen tartışmalıdır çünkü hipervolemik hastalarda öngördürücü cut-off değerleri henüz belirlenmemiştir (10).

Bu çalışmanın amacı kronik hemodiyaliz hastalarında NT-proBNP düzeyleri ile BIS ölçümleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, NT-proBNP düzey ölçümünün bu hasta gruplarında hipervolemiyi ön gördürücü bir biyobelirteç olup

olmadığını incelemek ve hipervolemiyi saptayabilecek NT-proBNP düzeylerini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışma kamuya ait bir diyaliz merkezinde Ocak-Temmuz 2020 arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya en az 1 yıldır kronik hemodiyaliz programında olan ve en haftada 3 sefer HD'e girmekte olan hastalar dâhil edildi. Dışlama kriterleri şunlardı: Gebelik, aktif/kronik enfeksiyon, malignite, pulmoner ve/veya hepatik yetersizlik, implante edilebilir defibrilatör veya kardiyak pacemaker, metal kalp kapak protezi, ekstremitte amputasyonu varlığı. Bu durumlara sahip 15 hasta dışlandı ve toplamda 34 hasta (27 erkek, 7 kadın) çalışmaya dâhil edildi. Çalışma protokolü Helsinki Protokolü uyarınca uygulanmış ve Bilimsel Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır. (Onay tarihi 23/12/2019-71290220/929)

Çalışma Dizaynı

Çalışmaya katılan hastaların medikal dosyalarındaki kayıtlardan demografik özelliklerine (yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi), klinik özelliklerine (diyabet varlığı, antihipertansif ilaç kullanımı, HD süresi, diyaliz öncesi sistolik, diastolik kan basınçları), BIS yardımı ile saptanmış litre cinsinden volüm fazlalığı miktarlarına, biyokimyasal (albümin, toplam kalsiyum, fosfor, parathormon, ferritin, transferrin saturasyonu, C-reaktif protein ve hemoglobin) ve hemodiyaliz yeterlilik parametrelerine (dengelenmiş Kt/V, üre azalma oranı - URR) ait verilere ulaşıldı ve bulgular kaydedildi. Biyokimyasal analizler için MODULAR P 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) hemogram ölçümleri için ise de XE 2100 (Roche Diagnostic, Japonya) kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesabı için Ağırlık/Boy² (kg/m²) formülü kullanıldı.

Biyempedans Ölçümü

Vücut kompozisyonu monitörü (BCM) ile yapılan BIS ölçümleri hafta içi diyaliz öncesinde yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basınçları sfingomanometre ile kaydedildi. Ağırlık ve boy ölçümleri için aynı baskül ve stadiyometre kullanıldı

Hastaların BIS ile vücut kompozisyonu ve volüm durumlarını tayin etmek için BCM (Fresenius Medical Care D GmbH, Almanya) kullanıldı. Tüm ölçümler hastalar yatar pozisyondayken yapıldı ve saptanmış olan BIS değerleri kaydedildi. Toplam 4 elektrot kullanıldı, bunların ikisi el dorsumuna, metakarpofalngial eklemlerin 1 cm proksimaline kalan ikisi de ayak dorsumuna, metatarsofalngial eklemlerin 1 cm proksimaline yerleştirildi. Ölçümler için vasküler giriş yolu olarak kullanmayan kol tarafı seçildi. Yaş, ağırlık ve boy gibi demografik bilgiler kaydedildikten sonra her hasta için ölçüm yapıldı. Ölçüm yaklaşık olarak 1-4 dakika arası sürdü. Ölçüm süresince hasta hareketsiz kaldı ve elektrotlar çıkarılmadı. Ölçümler sonucunda hücre dışı su toplam vücut suyu (HDS), sıvı aşırı yükü (overhidrasyon-OH) için ölçülen değerler kaydedildi. Literatürdeki bilgilere dayanarak OH/HDS 0.15'ten fazla olması hipervolemi olarak kabul edildi (11).

Hastaların biyokimyasal parametreleri, NT-Pro BNP düzeyleri ve BIS ölçümleri 6 ardışık ay ölçüldü. Elde edilen verilerin aritmetik ortalaması hesaplandı ve analizler bu ortalamalar kullanılarak yapıldı

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 yazılımı (Chicago, IL USA) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm SD, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (IQR 25-75) olarak ifade edildi. Analizlerde verilerin dağılım paternine uygun parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için, One-way ANOVA, t-testi veya Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Farklı hasta gruplarının kategorik değişkenleri arasındaki farkların saptanması için ki-kare veya Fisher-exact testi kullanıldı. Hipervolemiyi öngördüren değişkenlerin saptanması için logistik regresyon analizleri yapıldı. Her bir değişken için ≤ 0.05 'lik bir p değeri anlamlı olarak kabul edildi. Regresyon modellerinin sonuçları, Odds ratio (OR) ve % 95 CI olarak tanımlandı. NT-proBNP'nin prediktif gücünü belirlemek için Reciever Operator Characteristics Curve (ROC) analizleri yapıldı ve eğrinin altındaki alan hesaplandı. Tüm analizlerde 0.05 veya daha düşük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun ve hipervolemik hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar verileri

Çalışmaya katılan toplam 34 hastanın 27'si (%79.4) erkek, 7'si (% 20.6) kadındı. Hastaların ortalama yaşları 55.2 ± 15.4 idi. Bu hastaların 11'i hipervolemik idi. Hipervolemik olanların 9'u (%81.8) erkek, 2'si (% 18.2) kadındı. Hem tüm hasta popülasyonunda hem de hipervolemik hastalarda boy, ağırlık, BMI, HD süresi, diabetes mellitus (DM) oranı, antihipertansif kullanım sıklığı, vasküler erişim yolu açısından anlamlı farklılık yoktu. (Tablo I)

Hipervolemik olan hastaların OH düzeyleri 4.1 ± 1.5 lt, diğer grubun ise 2.1 ± 0.4 lt ($p= 0.001$) idi. Tüm çalışma grubunda ortalama Kt/V 1.6 ± 0.2 idi. Ancak bu oran hipervolemik olan hasta grubunda (1.5 ± 0.27) olmayanlara göre (1.7 ± 0.2) anlamlı oranlarda daha düşüktü ($p= 0.011$). Üre azalma oranları (URR) oranları hipervolemik hasta grubunda olmayanlara göre anlamlı oranlarda daha düşük bulundu (74.7 ± 3.2 , 77.0 ± 3.5 ; $p= 0.043$).

Hipervolemik olan hastaların serum fosfor düzeyleri 5.2 ± 1.2 mg/dl iken hipervolemik olmayan hastaların fosfor düzeyleri 3.9 ± 0.9 mg/dl idi ($p= 0.03$). Hipervolemisi olan hastaların serum parathormon seviyeleri [704.0 pg/ml

(266.0 – 1318.0)] olmayanlara göre [5210.0 pg/ml (1995.0 – 11681.8)] anlamlı düzeylerde daha yüksek saptandı (P= 0.049). Tüm çalışma grubunun ortalama NT-proBNP düzeyi 8156 ng/ml (3304.0 – 28113.0) idi. Hipervolemik olan grupta ortalama NT-proBNP düzeyleri anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu [10702 ng/ml (7471.6- 23608.8)], 5210 ng/ml (1995.0 – 11681.8); p=0.028)]. Diğer laboratuvar parametreleri açısından her iki grupta da anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo II).

Hipervolemiyi ön gördüren değişkenler

Univariyet logistik regresyon analizlerinde NT-proBNP [HR:1.09 (1.012 - 1.018), p= 0.028] parathormon [HR: 1.003 (1.001-1.005); p= 0.012] ve kan fosfor [HR: 3.2 (1.2 - 8.2); p= 0.015] düzeylerinin hipervolemik hastaları ön gördürücü parametreler olduğu saptandı. Ancak bu parametrelerle yapılan multivariyet analizlerde fosfor ve parathormon için bu durumun ortadan kalktığı sadece NT-proBNP düzeylerinin hipervolemi için öngördürücü güce sahip olduğu saptandı [HR: 1.014 (1.003-1.034) p=0.01] (Tablo III).

NT-proBNP'nin hipervolemik hastaları öngördürücü cut-off değeri için yapılan Receiver Operator Characteristics Curve (ROC) analizinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.735 olarak hesaplandı (p= 0.028). NT-proBNP için 7287 ng/ml ve üstündeki değerlerin %81 sensitivite %47 spesifite ile hipervolemik hastaları saptama gücüne sahip olabileceği belirlendi. (Grafik I).

TARTIŞMA

Bu tek merkezli, retrospektif çalışmada hipervolemik HD hastalarında NT-proBNP düzeylerinin hipervolemik olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık. NT-proBNP için hipervolemik hastaları öngördürücü cut-off değeri (7287 ng/ml) hesapladık.

Kronik hemodiyaliz hastalarında volüm kontrolü hasta ve hekim açısından en zorlayıcı sorunlardan

biridir. Bu zorluğun temelinde hastaların kuru kilolarının belirlenmesindeki teknik limitasyonlar yatmaktadır.

Kuru ağırlık, hastanın hemodiyaliz sırasında hipovolemik semptomlar gelişmeden tolere edebildiği en düşük ağırlık olarak tanımlanır. Kronik hemodiyaliz hastalarının yaklaşık yarısının ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonların olduğu gerçeği (12) bu hastalardaki kuru kilo ağırlık tayin yöntemlerine yönelik ilgiyi gün geçtikçe artırmaktadır. Kalantar-Zadeh ve arkadaşlarının 34107 hastada yaptığı çalışmada 1,5 kilodan daha fazla interdiyalitik kilo artış olan hastalarda hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı oranlarda artış olduğu gösterilmiştir (2). Ancak interdiyalitik kilo artışının hemodiyaliz sırasında drene edilmesi hem intradiyalitik hem de postdiyalitik komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlardan en sık rastlanı hipotansiyondur. Shoji ve arkadaşları 2 yıl takip süreli 1244 hastalık çalışmalarında hipotansiyon gelişen hastalarda mortalitenin anlamlı oranlarda daha yüksek olduğunu saptanmışlardır (13).

Günlük pratikte hastaların kuru kilo düzeyleri sıklıkla klinik değerlendirme ile belirlenir. Ancak bu ölçümler objektiviteden uzak yöntemlerdir. Bu nedenle son zamanlarda inferior vena cava çapı, akciğer ultrasound, biyokimyasal parametreler (sodyum, albümin, c-GMP, troponin vb.) gibi daha nesnel tayin yöntemleri önerilmiştir. Bu yöntemler volüm durumu için daha "objektif" ölçümler sunsa da, yine de bu yöntemlerin kalibrasyon ve operatör kaynaklı hatalar nedeniyle belli oranlarda güvenlik sorunlarına sahip olduğu iyi bilinmektedir (14). Dahası bu yöntemler hem pahalıdır hem de volüm fazlalılığını kantitatif olarak belirleyemezler. BIS bu dezavantajlara sahip değildir ve son zamanlarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu yöntemde hastalara ait hücre dışı sıvı volümleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak overhidrasyon miktarları kantite edilebilir. BIS ile kuru kilo tayininin kan basıncının kontrol altında

tutulması için de objektif bir kriter olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (15). Genel olarak OH/ECW oranının 0.15'ten daha fazla olması hipervolemi olarak kabul edilir. Bu değer aynı zamanda prognostik bir öneme de sahiptir. Weizman ve arkadaşları OH/ECW oranı 0.15'ten yüksek olan hasta grubunda kardiyovasküler mortalitede artış olduğunu bulmuşlardır (11).

NT-proBNP salınımının majör belirleyicisi artmış miyokardiyal duvar stresidir. NT-proBNP vazorelaksasyona ve natriüze neden olur; renin, angiotensin, aldosteron aktivitesini baskılar; fibrozisi engeller ve miyokardiyal relaksasyonda iyileşmeye neden olur (16). Birçok çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu ile NT-proBNP düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (19).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri artar. (17) NT-proBNP'nin renal yolla uzaklaştırıldığı bilinmektedir. Bu nedenle bu artışın kısmen NT-proBNP'nin renal eliminasyonundaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir (18).

Hipervolemik hemodiyaliz hastalarında NT-proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptansa da hipervolemik hastalar için öngördürücü NT-proBNP düzeyi net olarak belirlenmemiştir. Bir çalışmada 5300 ng/ml'nin üstündeki değerlerin %77 sensitivite ve %77 spesifitede öngördürücü olduğu bulunmuştur (19).

Biz de çalışmamızda NT-proBNP düzeylerinin hipervolemik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulduk. Bu bulgular literatür ile uyumludur. Hipervolemik hasta grubunun serum fosfor düzeyleri ve parathormon düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu durumu diyet uyumsuzluğu ile ilişkilendirdik. Hipervolemik hasta grubunda URR, Kt/V oranları anlamlı ölçüde daha düşük idi. Bu durumu hipervoleminin diyaliz etkinliğine olan olumsuz etkisi ile açıkladık.

Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli regresyon analizlerinde NT-proBNP düzeylerinin hipervolemi açısından bağımsız olarak öngördürücü bir parametre olduğunu bulduk. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Bu çalışmada hipervolemiyi öngördürücü NT-proBNP düzeyini 7287 pg/ml olarak saptadık. Bu değer diğer çalışmalara göre nispeten daha yüksek idi. Bu değer için ölçülen spesifite oranları ise literatüre göre daha düşük saptadık. Her iki durum da hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Her ne kadar BIS ile yapılan volüm değerlendirmelerinin kolay olması, kantitatif sonuçlar vermesi gibi faydalı yönleri olsa da ölçümlerin mükemmelliği konusunda kuşkulardır. Son zamanlarda, Raimann ve arkadaşları tarafından yapılan iyi yapılmış bir validasyon çalışmasında BIS analizlerinin belirgin hassasiyet ve doğruluk hatalarına sahip olabileceği gösterilmiştir (20). Bu çalışma benzer çalışmalardan farklı olarak 1 ay arayla yapılmış 6 ardışık ölçümden elde edilen veriler kullanmıştır. Böylece ölçümler arası olası farklılıkların minimize edilmesi sağlanmış ve daha kararlı ölçümlere ulaşılmıştır

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Bunlar şöyle sıralanabilir: Retrospektif olması, hasta sayısının nispeten az olması, hastaların postdiyaliz NT-proBNP düzeylerinin ölçülmemiş olması, eş zamanlı prediyaliz ve post diyaliz ekokardiyografik değerlendirmelerin yapılmaması olması.

Sonuç olarak hemodiyaliz hastalarında eş zamanlı olarak hem BIS, hem de NT-proBNP düzey takibi yapılması volüm değerlendirmelerinde tanısal doğruluk oranlarını artırabilir. Bununla birlikte, bu hastalarda kardiyak anormallikler ile volüm durumu arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlamak ve anlamak için kardiyak fonksiyon parametrelerini de içeren daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Tablo 1. Çalışma grubu ve hipervolemik olan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Çalışma grubu (n: 34)	Hipervolemi		p
		Evet (n: 11)	Hayır (n: 23)	
Yaş (yıl)	55.2 ± 15.4	53.0 ± 14.7	58.0 ± 15.9	0.55
Cinsiyet (erkek)	27 (79.4)	9 (81.8)	18 (78.3)	0.87
Boy (cm)	164.2 ± 7.1	165.2 ± 7.9	164.4 ± 6.9	0.76
Ağırlık (kg)	65.5 (58.5 - 74.0)	66.0 (62.0 - 82.0)	61.5 (55.5-73.5)	0.8
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 3.3	27.2 ± 7.1	24.2 ± 4.8	0.15
HD süresi (yıl)	6.5 (1-15)	8.4 ± 4.2	5.6 ± 3.9	0.71
DM (n)	15 (44.1)	5 (45.3)	10 (43.4)	0.91
Antihipertansif ilaç (n)	24 (70.6)	8 (72.7)	16 (69.6)	0.85
Vasküler yol (n)				
Fistül	30 (88.2)	9 (81.8)	21 (91.3)	0.42
Kalıcı kateter	4 (11.8)	2 (18.2)	2 (8.7)	

Kısaltmalar: n: sayı, BMI: Vücut kitle indeksi, HD: hemodiyaliz, DM: diabetes mellitus,

Veriler ortalama ve standart deviasyon, ortanca (IQR 25-75) ve oran (yüzdeler) olarak gösterilmiştir

Tablo 2. Tüm çalışma grubunun ve hipervolemik (%32.4) hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Çalışma grubu (n: 34)	Hipervolemi		p
		Evet (n: 21)	Hayır (n: 13)	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	146.0 ± 15.4	150.0 ± 12.6	144.5 ± 12.6	0.42
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.0 (71.7 - 111.4)	85.3 (72.5 – 108.3)	78.8 (71.0 – 84.6)	0.16
Hemoglobin (gr/dl)	10.7 ± 1.0	10.3 ± 1.1	11 ± 0.9	0.08
Kalsiyum (mg/dl)	8.6 ± 0.6	8.7 ± 0.8	8.5 ± 0.5	0.34
Fosfor (mg/dl)	4.3 ± 1.1	5.2 ± 1.2	3.9 ± 0.9	0.03
Parathormon (pg/ml)	355.0 (264.0 – 1312.5)	704.0 (266.0 – 1318.0)	325.0 (207.0 – 450.0)	0.049
Kt/V	1.6 ± 0.25	1.5 ± 0.27	1.7 ± 0.2	0.011
NT-proBNP (ng/dl)	8156.4 (3304.0 – 28113.0)	10762.3 (7471.6- 23608.8)	5210.0 (1995.0 – 11681.8)	0.028
OH (lt)	2.7 ± 1.3	4.1 ± 1.5	2.1 ± 0.4	0.001
CRP	1.05 (0.45 – 2.2)	1.77 (0.51 -4.24)	0.9 (0.42-1.63)	0.118
URR	76.2 ± 3.5	74.7 ± 3.2	77.0 ± 3.5	0.043
Transferrin saturasyonu	50.1 ± 14.7	55.2 ± 15.3	47.6 ± 14.2	0.166

Kısaltmalar: n: sayı, OH: Overhidrasyon, CRP: C-reaktif protein, URR: Üre azalma oranı,

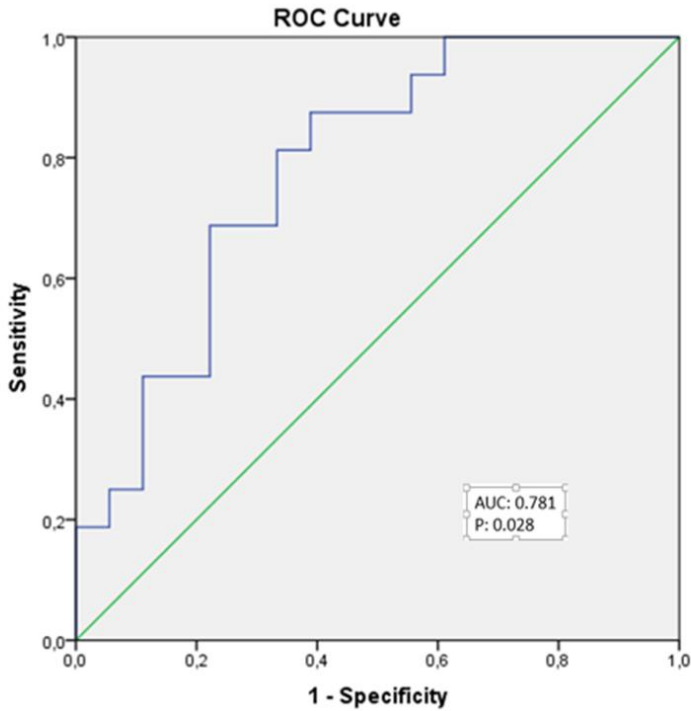
NT-proBNP: N tip pro-beyin natriüretik peptit

Veriler ortalama ve standart deviasyon, ortanca (IQR 25-75) olarak gösterilmiştir

Tablo 3. Hipervolemiyi öngördüren bağımsız değişkenler ile yapılan univariyet ve multivariyet logistik regresyon analizi

Karakteristik	Univariyet analiz		Multivariyet analiz	
	OR (% 95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet	0.800 (0.129 - 4.960)	0.811		
Sistolik kan basıncı	1.024 (0.976 - 1.073)	0,33		
Diastolik kan basıncı	1.043 (0.994 - 1.094)	0,08		
DM varlığı	1.083 (0.255 - 4.596)	0.914		
NT-ProBNP	1.09 (1.012 - 1.018)	0.028	1.014 (1.003-1.034)	0.01
Parathormon	1.003 (1.001 - 1.005)	0.012	1.002 (1.000-1.005)	0.101
Kalsiyum	1.804 (0.550 - 5.920)	0.330		
Fosfor	3.226 (1.259 - 8.266)	0.015	2.29 (0.881-0.595)	0.89
Albümin	0.472 (0.029 - 7.695)	0.598		
Hemoglobin	0.534 (0.257 - 1.111)	0.093		
BMI	1.088 (0.872 - 1.358)	0.454		
CRP	1.858 (1.021 – 3.383)	0.32		

DM: Diabetes mellitus, BMI: Vücut kitle indeksi, CRP: C reaktif proteini, OH: Hipervolemi, OR: Odds ratio, CI: Güven aralığı

Grafik 1. NT-ProBNP'nin hipervolemik hastaları öngördürücü gücü için yapılan ROC analizi (AUC: 0.781, p= 0.028) (AUC, Eğri altında kalan alan)

KAYNAKLAR

1. Zareba W. Initiation of dialysis: Trigger or cause of cardiovascular events? *Kidney international*2015;88(5):942-4.
2. Kalantar-Zadeh K, Regidor D, Kovesdy C, Wyck D, Bunnapradist S, Horwich T. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation [Internet]*. 2009 [cited 2016 Mar 18]; 119 (5): 671-9.
3. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*2012 Jun;27(6):2404-10.
4. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiological measurement*2006 Sep;27(9):921-33.
5. Onofriescu M, Mardare NG, Segall L, Voroneanu L, Cusai C, Hogas S, et al. Randomized trial of bioelectrical impedance analysis versus clinical criteria for guiding ultrafiltration in hemodialysis patients: effects on blood pressure, hydration status, and arterial stiffness. *International urology and nephrology*2012 Apr;44(2):583-91.
6. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *European heart journal*2010 Jan;31(1):120-7.
7. Kamano C, Osawa H, Hashimoto K, Nishimura S, Saito SK, Kashiwagi T, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction in hemodialysis patients without fluid overload. *Blood purification*2012;33(1-3):37-43.
8. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int*2007 Mar;71(6):548-54.
9. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*2008 Sep;19(9):1643-52.
10. Agarwal R. B-type natriuretic peptide is not a volume marker among patients on hemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*2013 Dec;28(12):3082-9.
11. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*2009;24(5):1574-9.
12. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*2003 Nov;42(5):1050-65.
13. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*2004;66(3):1212-20.
14. Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Volume balance and intradialytic ultrafiltration rate in the hemodialysis patient. *Current heart failure reports*2017;14(5):421-7.
15. Mamat R, Kong NC, Ba'in Ay, Shah SA, Cader R, Wong V, et al. Assessment of body fluid status in hemodialysis patients using the body composition monitor measurement technique. *Journal of clinical nursing*2012;21(19pt20):2879-85.
16. Kim H-N, Januzzi Jr JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*2011;123(18):2015-9.
17. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American journal of kidney diseases*2005;46(4):610-20.
18. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi Jr JL. Biology of the natriuretic peptides. *The American journal of cardiology*2008;101(3): S3-S8.
19. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus H, Giannitsis E, et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *European journal of clinical investigation*2007;37(5):350-6.
20. Raimann JG, Abbas SR, Liu L, Zhu F, Larive B, Kotanko P, et al. Agreement of single-and multi-frequency bioimpedance measurements in hemodialysis patients: an ancillary study of the Frequent Hemodialysis Network Daily Trial. *Nephron Clinical Practice*2014;128(1-2):115-26.

Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanterinin Türkçe Versiyonunun Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirmesi ile Kültürel Adaptasyonu**Cross-Cultural Adaptation into Turkish Assessing its Psychometric Properties: The Fear of Daily Activities Questionnaire**Nuray ALACA 

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ataşehir, İstanbul - Türkiye

**Öz**

GİRİŞ ve AMAÇ: Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanteri (GYAK), kronik bel ağrılı hastaların ağrı nedeniyle yapmaktan kaçındığı en sık on aktiviteyi listelemektedir. Envanter, Türkçe'ye daha önce çevrilmemiş ve geçerlik ile güvenilirliği araştırılmamıştır. Mevcut çalışmada kronik bel ağrılı (KBA) hastalarda günlük aktivitelere karşı korku envanterinin (GYAK) Türkçe çevirisinin, geçerlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlanmaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: GYAK'ın Türkçe çevirisi uluslararası kılavuzlardaki gibi tamamlandıktan sonra 60 KBA hastası (38 kadın, ortalama yaş: 44,31 ± 13,05 yıl) sosyo-demografik bilgi formunu, Oswestry Disabilite İndeksi (ODİ), Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) ve Korku-Kaçınma İnanışlar Envanterini (KKİA) doldurmuştur. GYAK, 72-90 saat sonra test tekrar analizi için tekrarlanmıştır. İstatiksel analiz SPSS 21.0 ile yapılmış ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: GYAK'ın Türkçe versiyonunun mükemmel iç tutarlılığa (Cronbach α katsayısı = 0,821) ve test-tekrar test güvenilirliğine [sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC= 0,834)] sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, GYAK envanteri; TKÖ ve KKİA ile orta düzeyde, ODİ ile yüksek düzeyde ilişkili bulunmuştur (p<0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mevcut çalışmada GYAK'ın Türkçe versiyonunun mükemmel iç tutarlılığa, test-tekrar test güvenilirliğine ve orta ile yüksek dereceli yapı geçerliğine sahip olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de yapılacak araştırmalar için kronik bel ağrılı hastalarda rehabilitasyon sırasında bu envanterin kullanabileceğini belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı; geçerlik ve güvenilirlik; günlük yaşam aktiviteleri

Abstract

INTRODUCTION: The Fear of Daily Activities Questionnaire (FDAQ) lists ten activities that report that patients with chronic low back pain (CLP) often have a fear of activity due to pain. The questionnaire has not been translated into Turkish and its validity and reliability have not been investigated. In this study, it is aimed to investigate the cultural adaptation and psychometric properties of FDAQ in CLP, into Turkish.

METHODS: Sixty stroke patients (38 women, mean age: 44.31 ± 13,05) after completing the translation of the FDAQ as per the international guidelines, sociodemographic data form, Oswestry Disability Index (ODI), Tampa Kinesiophobia Scale (TKS) and Fear-Avoiding Beliefs Questionnaire (FBQ) and filled the FDAQ. 72-90 hours later, the FDAQ was repeated for test-retest analysis. Statistical analysis was performed with SPSS 21.0 and p <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: The Turkish version of FDAQ had excellent internal consistency (Cronbach α coefficient = 0,821) and test-retest reliability (intraclass correlation coefficient (ICC = 0,834). In addition, FDAQ was found to be medium relationship between TKÖ, KKİA and a high level with the ODI questionnaire (p <0.001).

DISCUSSION and CONCLUSION: The Turkish version of the FDAQ was found to have a medium-high level of structure and high level content validity, excellent internal consistency, and test re-reliability. For research in Turkey was determined that questionnaire can be used with patients CLP during rehabilitation.

Keywords: Activities of daily living; low back pain; reliability and validity

GİRİŞ

En yaygın kronik ağrı nedenlerinden biri olan kronik bel ağrısı (KBA), ağrı ve engelliğin önde gelen nedenlerinden biridir (1,2). Önemli bir sosyoekonomik etkiye sahip olan KBA'nın yaşam

boyu prevalansı % 84 oranındadır (3). Literatürde akut KBA'lı kişilerin yaklaşık % 25'inin bir yıl boyunca tekrarlayan atak geçirdiği, % 7 ila 10'unun kronik ağrılı bir hale geldiği bildirilmektedir (4, 5). Kronik ağrı yaşayan bireylerde korku ve anksiyete (ağrı ile ilişkili)

duyguları görülmektedir. Bu durum bireyin aktiviteden uzak durmasına, depresyon yaşamasına yol açmaktadır. KBA'lı bireyler yaşadıkları ağrı dolayısıyla günlük aktiviteler sırasında, çocuk bakımında, sosyal ile iş yaşamlarında problemler yaşamaktadır (6). Ayrıca bu ağrı bireyin fonksiyonel ile sosyal durumunun ve yaşam kalitesinin daha da azalmasına katkıda bulunmaktadır (7,8).

Bel ağrılı hastalarda her türlü egzersizin ve aktivitenin ağrıyı artıracağı düşüncesi olan "Korku kaçınma modeli" gelişmektedir. Birey bu nedenle egzersiz ve aktiviteden kaçınmaktadır (9-11). Korku kaçınma modelinden üretilen kinezyofobi terimi; artan ağrı algısı sonucu kişinin hareket etmekten korkması ve ağrı ile başa çıkmada kaçınma veya yüzleşme cevabı göstermemesidir. Kaçınma, korku ile artış göstererek hareket korkusunu oluşturur (12,13). Kesitsel ve proprioseptif çalışmalarda kinezyofobinin bel ağrısında fonksiyonel engelliğin çeşitli safhalarında, çeşitli ağrı koşullarında önemli bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Ek olarak kinezyofobinin yüksekliğinin gelecekteki engellilik ve bel ağrısı konusunda bir tahmin aracı olarak kullanılabileceği gözlenmektedir (14-16).

Korku kaçınma modelini yenmek için birçok biyopsikososyal yaklaşım denenmektedir. Bu müdahaleler arasında hasta eğitimi (15, 17), kademeli egzersiz (18,19) ve kademeli maruz bırakma (12, 20) bulunmaktadır. Kademeli maruz bırakmanın, genel aktivite düzeylerini arttırmak için oldukça faydalı olduğu literatürde belirtilmektedir. Dereceli maruz bırakma hipotezlerinin test edilmesi, spesifik aktivitelerin korkusunu değerlendirmek için güvenilir ve geçerli araçlara ihtiyaç duyduğundan George ve arkadaşları tarafından Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanteri (GYAK) geliştirilmiştir. Bu envanter, kronik bel ağrılı hastaların ağrı nedeniyle yapmaktan kaçındığı en sık 10 aktiviteyi listelemektedir (21). Envanter, Türkçe'ye daha önce çevrilmemiş ve geçerlik ile

güvenirliği araştırılmamıştır. Bu nedenle mevcut çalışmada kronik bel ağrılı hastalarda günlük aktivitelere karşı korku envanterinin Türkçe çevirisinin, geçerlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlamaktayız.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çeviri ve Kültürlerarası Adaptasyon

GYAK'ın Türkçe çevirisi ve psikometrik değerlendirmesi için envanterin orijinal halini geliştiren Steven Z. George'den mail yoluyla izin aldıktan sonra çalışmaya Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan onay (2018-6/13) alınmıştır. Adaptasyon yapılırken Beaton ve arkadaşlarının önerdiği uluslararası kılavuzlardaki gibi beş aşama (çeviri, sentez, geri çeviri, uzman komite ve pilot çalışma) gerçekleştirilmiştir (22). İlk aşamada çalışma hakkında bilgisi olmayan bir İngilizce çevirmeni ve çalışma hakkında bilgisi olan bir fizyoterapist tarafından İngilizce envanter Türkçe'ye çevrilmiştir. Her iki kişide akıcı şekilde İngilizce ve Türkçe biliyor ve ana dili gibi dilleri konuşabiliyorlardı. Çeviriler, birbirinden bağımsız şekilde tamamlandıktan sonra ikinci aşamaya geçilerek, çevirinin sentezi yapılmıştır. Sentezden sonraki hali iki dili de iyi bilen biri tarafından herhangi bir kavramsal hata veya tutarsızlığı bulmak için gözden geçirilmiştir. Üçüncü aşamada envanter anadili İngilizce olan Türkçe'yi de iyi derecede konuşabilen iki kişi tarafından İngilizce'ye geri çevrilmiştir. Her iki çevirmenin de çalışma hakkında bilgisi yoktur ve orijinal envantere ulaşım sağlamamışlardır. Dördüncü aşamada çevrilen İngilizce envanterin, orijinal İngilizce envanter ile karşılaştırılması ve Türkçe çevirisi hakkındaki raporları içeren bilgiler uzman komite (çalışmanın metodunu oluşturan ve geliştiren araştırmacı, dil uzmanları ve 4 tercüman) tarafından değerlendirilip, son hali verilmiştir. Beşinci aşamada ön test yapılmıştır (22). Envanterin psikometrik özelliklerini değerlendirmek için iç tutarlılık, test-tekrar güvenilirliği, iç ve yapı geçerliliği değerlendirmeleri

yapılmıştır (22, 23).

Pilot çalışma

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne KBA nedeniyle başvuran çalışmaya alınma ve dışlanma kurallarına uyan 10 KBA hasta katılımcı (6 kadın, 4 erkek ortalama yaş \pm standart hata: 42,17 \pm 11,12 yıl) pilot çalışmaya katılmıştır. Envanter her katılımcı tarafından yapılmış ve envanteri veren fizyoterapist ile kişilerin yüz yüze röportaj yapması sağlanmıştır. Katılımcılar soruları okuyup, maddeleri anlaşılabilirlik yönünden değerlendirdiler. Anlamakta zorluk çektikleri cümle ile kelimeler fizyoterapist tarafından not edilmiş ve silme veya değiştirme için katılımcıların çeşitli öğeler önermelerine izin verilmiştir.

İçerik Geçerliliği

İçerik geçerliliğini değerlendirmek için Popham (23) tarafından açıklanan yöntem kullanılmıştır. Uzman komite üyeleri (22, 23) ve 4 fizyoterapist, GYAK'daki her bir maddenin, temel yapısına uygun ve ilgili olup olmadığını belirtmiştir. Her uzman tarafından maddelere uygun görülen yüzdeler verilmiş ve ardından uzmanların verdikleri yüzdelerin ortalaması alınmıştır. GYAK'nın son hali Ek'te gösterilmektedir.

Katılımcılar

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümüne başvuran KBA'lı 60 hasta katılımcı (yaş 18- 70 yaş arası) çalışmaya dahil edilmiştir. Üç aydan az bel ağrısı varlığı olan, bel ağrısında kırmızı bayraklar olan bel-diz-boyun ağrısına bağlı operasyon, tümör, hamilelik, enfeksiyon, ağır kronik sistemik hastalık, kauda ekina sorunları olan hastalar, Türkçe okuma ve anlama konusunda problemi olanlar, herhangi bir psikiyatrik tanı ile tedavi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve istirahat ile hareketteki ağrıları görsel ağrı skalası (GAS, 0-10) yardımı ile kaydedilmiştir (24). İlk gün Oswestry Disabilite İndeksi (ODİ), Tampa

Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ), Korku-Kaçınma İnanışlar Envanteri (KKİA) ve GYAK değerlendirmeleri hastaların yapması sağlanmıştır. Güvenirlik için test tekrar analizi kullanılmış ve 72-90 saat sonra GYAK tekrarlanmıştır. Katılımcıların bu zaman aralığında fiziksel veya psikolojik bir değişiklik yaşayıp yaşamadıklarını değerlendirmek için Global Değişim Derecesi (GRC) sorgulanmıştır. GRC, çok daha iyi hissetmek (+2) ile çok daha az iyi hissetmek (-2) arasında değişen 5 puanlık Likert ölçeğinde puanlanmıştır (25). Önceki test zamanına göre daha fazla ya da daha az iyi hissettiğini bildiren katılımcılar (5 hasta, 3 erkek, 2 kadın) test-tekrar analizinden çıkarılmıştır.

Yapı Geçerliliği

Yapı geçerliliği, belirli bir ölçütteki puanların, ölçülen yapılarla ilgili türetilmiş hipotezlerle tutarlı olmasını ve diğer ölçütlerle ne ölçüde ilişkili olduğunu ifade etmektedir. Bu nedenle yapı geçerliliğini değerlendirmek için ODİ, TKÖ ve KKİA tüm katılımcılara yapılmıştır. (26).

Ölçme Araçları

Oswestry Disabilite İndeksi, 10 alt gruptan oluşur ve bel ağrısına bağlı fonksiyonel yetersizlik düzeyini belirlemek için Fairbank ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (27). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Yakut ve arkadaşları tarafından (28) 2004 yılında gösterilmiş olan ODİ'nin iç tutarlılığı (Cronbach'ın alfa katsayı: 0,918) ve test tekrar güvenilirliği (sınıf içi korelasyon katsayısı: 0,938) mükemmel olarak belirlenmiştir. Alt grupları (ağrı şiddeti, kaldırma-taşıma, kendine bakım, yürüyüş, ayakta durma, oturma, uyku, yolculuk etme, cinsel yaşam ve sosyal hayat) 0-5 arasında puanlanmaktadır. Toplam skor arttıkça fonksiyonel yetersizlik düzeyi de artmaktadır (27, 28).

Tampa Kinezyobi Ölçeği (TKÖ), hareket ve tekrar yaralanma korkusunu ölçmek amacıyla geliştirilmiş, 17 soruluk bir ölçektir. Ölçeğin orijinali 1991'de Miller, Kopri ve Todd tarafından

geliştirilmiş ancak yayınlanmamıştır. Vlaeyen ve arkadaşları, 17 sorudan oluşan orijinal ölçeği, geliştiren araştırmacıların izniyle, 1995'de yeniden yayınlamışlardır (29). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Yılmaz ve arkadaşları tarafından (30) 2011 yılında gösterilmiş olan TKÖ'nin test tekrar güvenilirliği (sınıf içi korelasyon katsayısı: 0,806) mükemmel olarak belirlenmiştir. Ölçekte puanın artması (17-68 puan aralığı), bireyin hareket ve tekrar yaralanma korkusunun yüksekliğini gösterir (29).

Korku-Kaçınma İnanışlar Envanteri (KKİA), fiziksel aktivite ve işin etkilerine bağlı olarak korku-kaçınma inanışlarını değerlendirmek amacıyla 1993'de Waddell ve arkadaşları tarafından geliştirilen 16 soruluk bir envanterdir (31). Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Bingül ve Baş Aslan tarafından (32) 2013 yılında gösterilmiş olan KKİA'nın iç tutarlılığı (Cronbach'ın alfa katsayı: 0,82 (fiziksel aktivite), 0,88 (iş)) ve test tekrar güvenilirliği [sınıf içi korelasyon katsayısı: 0,68 (fiziksel aktivite), 0,94 (iş)] orta ile yüksek olarak belirlenmiştir. İki alt ölçeği vardır. Bunlar iş ve fiziksel aktivitedir. İş bölümü 11 sorudan, fiziksel aktivite bölümü 5 sorudan [hiç katılmıyorum (0 puan), tamamen katılıyorum (6 puan)] oluşmaktadır. Değerlendirmede toplam puan 0'a yaklaştıkça bölüm içinde korku-kaçınma davranışında azalma, maksimum puana yaklaştıkça ise korku-kaçınma davranışında artma olduğu kabul edilmektedir. Her iki alt ölçek puanları bağımsız olarak da kullanılabilir (31, 32).

Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanteri (GYAK), Steven Z. George ve arkadaşları tarafından spesifik aktivitelerin korkusunu değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bu envanter, kronik bel ağrılı hastaların ağrı nedeniyle yapmaktan kaçındığı en sık 10 aktiviteyi listelemektedir (21). Bu aktiviteler 1 saatten fazla oturma, 30 dakikadan fazla ayakta durma, 30 dakikadan fazla yürüme, 9 kilodan az ağırlık kaldırma gibi bireylerin günlük yaşamında çok sık kullandıkları etkinliklerdir. Envanter, Türkçe'ye

daha önce çevrilmemiş ve geçerlik ile güvenilirliği araştırılmamıştır. GYAK, açık uçlu yanıtlar için de ek olarak iki seçenek sunmaktadır. Böylece bu hastaların ağrı nedeniyle korktukları aktivitelere ek örnekler ve derecelendirmeler yapması sağlanmaktadır. Fakat bu sorular analizlere katılmaz. Hastalar her aktiviteyi, 0'dan (korkmuyorum) 100'e (maksimum korku)'ya kadar olan bir sayısal değerlendirme skalası kullanarak derecelendirir. On standart faaliyet için puanlar toplanıp 10'a bölünerek skora yapılır (21).

Global Değişim Derecesi (GRC) semptom şiddeti, tedaviye yanıt ve tedavinin etkinliği için kullanılabilen sübjektif bir ölçektir. Kronik bel ağrılı hastalarda mükemmel test tekrar güvenilirliğine sahip olduğu gösterilmiştir (sınıf içi korelasyon katsayısı: 0,90) (33). Katılımcıların bu zaman aralığında fiziksel veya psikolojik bir değişiklik yaşayıp yaşamadıklarını değerlendirmek için beşli likert ölçeğinde GRC katılımcılara sorgulanmıştır [Çok daha iyi hissetmek (+2) ile çok daha az iyi hissetmek (-2)] (25).

İstatistik analiz

Elde edilen verilerin analizinde SPSS paket istatistik programının (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 21.0 sürümü kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, kişi sayısı (n) ve sıklık yüzdesi ile, sayısal veriler ise ortalama \pm standart hata olarak özetlenmiştir. Veriler normal dağılım göstermediğinden cinsiyet karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizinde, Spearman korelasyon analiz yöntemi kullanılmış ve korelasyon katsayısı (r) değeri; 0,01 – 0,29 düşük, 0,30 – 0,70 orta, 0,71 – 0,99 yüksek, 1,00 mükemmel düzeyde ilişki olarak değerlendirilmiştir.

İç tutarlılık Cronbach'ın alfa katsayıları kullanılarak (mükemmel > 0,80; yeterli 0,70-0,79; yetersiz <0,70) belirlenmiştir. Test tekrar güvenilirlik analizinde sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC)

kullanılmıştır. Katsayı 0,81-1,00 arasında ise mükemmel; 0,61-0,80 arasında çok iyi; 0,41-0,60 arasında iyi; 0,21-0,40 arasında kötü, 0,00-0,20 arası ise zayıf olarak tanımlanır (26, 34, 35).

BULGULAR

Uzman komite üyeleri, orijinal indekste yer alan başlığın “günlük aktivite” olarak çevrilmemesini “günlük yaşam aktiviteleri” adını almasını önerdiler. Pilot çalışmadaki hasta katılımcılar ise beli çevirme lafının anlaşılmadığını bu nedenle en uygun kelimenin beli döndürme olduğunu belirttiler. Bu hali ile envanterin son hali oluşturulmuştur. Son hali, komite uzmanlarının hepsi tarafından değerlendirilmiş ve öğelerin % 100'ü temel yapılarıyla uyumlu olarak belirlenmiştir. İçerik geçerliliği bu nedenle % 100 olarak belirlenmiştir.

Katılımcıların yaş ile vücut kitle indeksi ortalama ve standart hataları sırasıyla $44.31 \pm 13,05$ yıl ve $29.05 \pm 2,18$ kg/m² iken, katılımcılarımızın % 63,3'ü kadın, %46,7'si üniversite mezunu ve %76,7'si evli idi (Tablo 1). GAS istirahat düzeyleri $3,92 \pm 4,20$ iken hareket esnasında GAS düzeyi yükselerek $6,85 \pm 1,22$ değerine ulaşmaktaydı. ODİ skorlarının ise ortalama $43,88 \pm 16,28$ çıkması katılımcıların bize daha çok şiddetli disabilitede olduğunu göstermiştir. Ayrıca TKÖ ($44,60 \pm 6,28$), KKİA-İş ($32,08 \pm 10,39$), KKİA-Fiziksel Aktivite ($23,53 \pm 6,90$) ve GYAK ($48,05 \pm 18,22$) düzeyleri ortalama ölçek değerlerinden yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Yapı geçerliliği için GYAK'ın diğer envanterlerle ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 2). GYAK'ın yapı geçerliliği tüm envanterlerde orta düzeyde ilişkili ($r= 0,385-679$; $p= 0,005-<0.001$) çıkarken ODİ envanteri ile yüksek düzeyde ($r= 0, 749$; $p<0.001$) ilişkili olarak belirlenmiştir.

GYAK'ın Türkçe versiyonunun ölçek güvenilirliği iç tutarlılık ölçme yöntemlerinden Cronbach α katsayısı hesaplaması ile yapılmış ve sonuçta mükemmel iç tutarlılığa (Cronbach α katsayısı = 0.821) sahip olduğu belirlenmiştir. Envanterin

zamana karşı güvenilirliği için test-tekrar test güvenilirliği kullanılmış olup bunun için sınıf içi korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Sınıf içi korelasyon katsayısının mükemmel olduğu ($ICC= 0,834$) saptanmıştır.

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler ve Klinik Anket Sonuçları

Parametreler	n sayısı veya ortalama±standart hata	Sıklık (%)
Cinsiyet		
	Kadın	38
	Erkek	22
Yaş	$44.31 \pm 13,05$	63,3
Vücut kitle indeksi	$29.05 \pm 2,18$	26,7
Eğitim		
	Okuma yazma yok	2
	İlkokul	10
	Ortaokul	12
	Lise	8
	Üniversite	28
Medeni durum		
	Evli	46
	Bekâr	14
GAS (istirahat)	$3,92 \pm 4,20$	76,7
GAS (hareket)	$6,85 \pm 1,22$	23,3
ODİ	$43,88 \pm 16,28$	
TKÖ	$44,60 \pm 6,28$	
KKİA		
	KKİA-İş	$32,08 \pm 10,39$
	KKİA-Fiziksel Aktivite	$23,53 \pm 6,90$
	KKİA-Toplam	$54,86 \pm 14,29$
GYAK	$48,05 \pm 18,22$	

GAS, Görsel ağrı skalası; ODİ, Oswestry Disabilite İndeksi; TKÖ, Tampa Kinezyofobi Ölçeği; KKİA, Korku-Kaçınma İnanışlar Anketi; GYAK, Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Envanteri

Tablo 2. Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Anketinin diğer parametrelerle olan ilişkisi

Parametre	GYAK(korelasyon katsayısı; r)	GYAK (p değeri)
GAS (istirahat)	,385	0,005
GAS (hareket)	,553	0,000
ODİ	,749	0,000
TKÖ	,679	0,000
KKİA		
	KKİA-İş	,402
	KKİA-Fiziksel Aktivite	,502
	KKİA-Toplam	,450

GAS, Görsel ağrı skalası; ODİ, Oswestry Disabilite İndeksi; TKÖ, Tampa Kinezyofobi Ölçeği; KKİA, Korku-Kaçınma İnanışlar Anketi; GYAK, Günlük Yaşam Aktivitelerinden Korkma Anketi

TARTIŞMA

GYAK, kronik bel ağrılı hastaların ağrı nedeniyle yapmaktan kaçındığı en sık 10 aktiviteyi listelemekte ve hastaların bu aktivitelerden duyduğu korkuyu derecelendirmektedir (21). Mevcut çalışmada GYAK'ın Türkçe versiyonunun kültürel adaptasyonu ve psikometrik özelliklerini araştırmak amaçlanmıştır ve oluşturulan Türkçe versiyonunun yapı geçerliliğinin orta-yüksek olduğu, mükemmel iç tutarlılık ile test tekrar güvenilirliğine sahip olduğu belirlenmiştir.

Hareket korkusunun yani kinezyofobinin KBA'lı bireylerde günlük aktiviteleri sınırlandıran bir faktör olduğu gösterilmiş ve rehabilitasyon sürecini olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir. Kinezyofobi, "acılı yaralanma veya yeniden yaralanmaya karşı savunmasızlık hissinden kaynaklanan aşırı, irrasyonel ve zayıflatıcı fiziksel hareket ve aktivite korkusu" olarak tanımlanır. Son yıllarda araştırmacıların odaklandığı bir konudur (36, 37). TKÖ'de 37 puanın üzerindeki değer yüksek derece kinezyofobi olarak tanımlanmaktadır (38). Mevcut çalışmada hastaların hareket korkusu ortalamaları 37 puandan yüksek olduğu için katılımcıların hareket korkusu yaşadığı belirlenmiştir. Ayrıca, 2019 yılında KBA'lı hastalarla yaptığımız başka bir çalışmada da mevcut çalışmaya benzer sonuçlar alınmıştır ve bu yüksek hareket korkusunun ağrı seviyesi ile disabilite ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (39). Mevcut çalışmada da GYAK envanteri TKÖ ile yüksekçe yakın bir düzeyde ilişki gösterirken, ağrı seviyeleri ile orta seviyede ilişki de olduğu görüldü. Bu durum hastaların ağrı düzeyi ile hareket korkuları arasında fazla bir ilişki olmadığını, hastaların az ağrısı olsa da hareket korkuları olabileceğini bize göstermektedir.

Engellilik ile korku kaçınma davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Fritz ve ark. (8) iş yaşamı nedeniyle akut bel ağrısı olan ve fizyoterapi gören hastalarda yaptıkları çalışmalarında uygulanan rehabilitasyon sonuçlarının ilk başta olumlu olsa da sonrasında

hastalarda, uzun süreli işe gitmeme ve devamlı fonksiyonel yetersizlik oluşabileceğini göstermişlerdir. Bu durumunun sebebinin yüksek korku-kaçınma inanışları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (8). Yine tedavi gören akut bel ağrılı hastalarında yapılan bir çalışmada iki ay sonra gelişen fonksiyonel yetersizliğin en iyi belirtecinin korku kaçınma inanışları ile ilgili olduğu gösterilmiştir (40). Vlayen ve Linton (41) çalışmalarında eğer hastalarda ağrıya bağlı korku ve kaçınma davranışları varsa bu hastaların bazılarında kronik bir problemin gelişebilme olasılığı olduğunu bildirmişlerdir. Akut bel ağrısında yapılmış başka bir çalışmada hastaların ağrı ve korku-kaçınma inanışları, tedaviyle baskılandığında hastaların aktivite düzeyinde artış gözlenmiştir. Ayrıca hastaların sosyal ve günlük yaşam aktivitelerine katılım düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (14). Mevcut çalışmada literatüre benzer şekilde KBA'lı hastaların KİKA sonuçları yüksek çıkmıştır. Ayrıca KİKA skorları GYAK ile yüksekçe yakın orta düzeyde ilişkili olduğu belirlenirken, ODİ ile GYAK'ın yüksek düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür. Böylece literatüre uyumlu biçimde disabilite seviyelerinin aktivite korkusu ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir.

GYAK yeni bir envanterdir, ancak kas-iskelet ağrısı olan hastalar için spesifik aktivite korkusunu değerlendirmenin tek yolu değildir. Günlük Aktiviteler-Kısa Elektronik Versiyon Fotoğraf Serileri, Leeuw ve arkadaşları tarafından geliştirilen (16) KBA olan hastalarda günlük aktivitelere algılanan korkunun değerlendirilmesi için ve iyi güvenilirlik ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilen bir ölçme aracıdır. Resimsel Etkinlik Korkusu Ölçeği-Servikal ölçme aracı ise boyun aktiviteleri ile ilişkili hareket korkusunun değerlendirilmesi için Turk ve ark. (42) tarafından geliştirilmiştir ve ayrıca iyi bir güvenilirlik ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu resimsel ölçüm teknikleri, bireyin kendini raporlamasını sağlar ve aktiviteyi daha ayrıntılı olarak tasvir etme avantajına sahiptir (16, 42). Ölçme yöntemlerinde hastanın kaldırdığı veya taşıdığı nesnenin tam boyutu, şekli ve doğası

resimsel yöntemlerde gösterilmiştir. Orijinal envanteri geliştiren George ve arkadaşları (21) envanterin iyi bir güvenilirliğe sahip olduğunu ama tam olarak her hareketi ölçemediğini sadece belirli faaliyetlerin korkusunu değerlendirdiğini belirtmiştir. Ayrıca resimli ölçme araçlarının da bu konuda kullanılabilirliğini ve hastanın yazı şeklindeki ölçme araçlarındansa, resimli ölçme araçlarını daha iyi kavrayabileceğini belirtmişlerdir. Bu durumu envanterin kısıtlılığı olarak açıklamışlardır. Envanterdeki açık uçlu sorulardaki cevapların rehabilitasyonda mutlaka kayda alınması ve ona göre önlemler alınması gerektiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışma GYAK'ın Türkçe versiyonunun psikometrik özelliklerini araştırmak için yapılmıştır. Tedavi sonrasında, bu ölçeğin ne kadar değiştiği ile ilgili bir ölçümün yapılamaması çalışmanın sınırlılıklarından birisidir. Diğer bir limitasyon ise test-tekrar süresinin az olmasıdır. Bunun nedeni; hastaların tedavi alması gerektiği için global değişim derecesinin tedavi arasında ve sonrasında çok değişebileceğini öngörmemizdir. Sonuç olarak, çevirisini ve kültürel adaptasyonunu yaptığımız GYAK'ın Türkçe versiyonunun mükemmel iç tutarlılığa, test-tekrar test güvenilirliğine ve orta ile yüksek dereceli yapı geçerliliğine sahip olduğunu göstererek Türkiye'de yapılacak araştırmalar ve tedaviler için kronik bel ağrılı hastalarda rehabilitasyon sırasında bu envanterin kullanabileceğini belirledik.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.


Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hoy DG, Smith E, Cross M, Sanchez-Riera L, et al. The global burden of musculoskeletal conditions for 2010: an overview of methods. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6), 982-989.

2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et.al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380(9859), 2163-2196.
3. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *Clinical Spine Surgery* 2000; 13(3), 205-217.
4. Fritz JM, George SZ, Delitto A. The role of fear-avoidance beliefs in acute low back pain: relationships with current and future disability and work status. *Pain* 2001;94(1), 7-15.
5. Stanton TR, Henschke N, Maher CG. et al. After an episode of acute low back pain, recurrence is unpredictable and not as common as previously thought. *Spine* 2008;33(26), 2923-2928.
6. Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. Efficacy of biofeedback in chronic back pain: a meta-analysis. *Int J Behav Med* 2017;24(1), 25-41.
7. Foster NE. Barriers and progress in the treatment of low back pain. *BMC medicine* 2011; 9(1), 108.
8. Fritz JM, George SZ. Identifying psychosocial variables in patients with acute work-related low back pain: the importance of fear-avoidance beliefs. *Phys Ther* 2012; 82(10), 973-983.
9. Pflingsten M, Kröner-Herwig B, Leibing E, Kronshage U. Validation of the German version of the fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ). *Eur J Pain* 2000;4(3), 259-266.
10. Staerkle R, Mannion AF, Elfering A, et al. Longitudinal validation of the fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ) in a Swiss-German sample of low back pain patients. *Eur Spine J* 2004; 13(4), 332-340.
11. Georgoudis G, Papathanasiou G, Spirapoulos P, Katsoulakis K. Cognitive assesment of musculoskeletal painwith a newly validated Greek version of the Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ). *Eur J Pain* 2007;11, 341-351
12. Vlaeyen JW, de Jong J, Geilen M, Heuts PH, van Breukelen G. Graded exposure in vivo in the treatment of pain-related fear: a replicated single-case experimental design in four patients with chronic low back pain. *Behav Res Ther*;2001;39(2), 151-166.
13. Kori SH. Kinisophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manage* 1990;35-43.
14. Swinkels-Meewisse IE, Roelofs J, Verbeek AL, Oostendorp RA, Vlaeyen JW. Fear-avoidance beliefs, disability, and participation in workers and nonworkers with acute low back pain. *Clin J Pain* 2006;22(1), 45-54.
15. Coudeyre E, Tubach F, Rannou F, et al. Effect of a simple information booklet on pain persistence after an acute episode of low back pain: a non-randomized trial in a primary care setting. *PLoS One* 2007; 2(8).
16. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JW. The fear-avoidance model of

- musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007;30(1), 77-94.
17. Burton AK, Waddell G, Tillotson KM, Summerton N. Information and advice to patients with back pain can have a positive effect: a randomized controlled trial of a novel educational booklet in primary care. *Spine* 1999;24(23), 2484.
 18. George SZ, Fritz JM, Bialosky JE, Donald DA. The effect of a fear-avoidance-based physical therapy intervention for patients with acute low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine* 2003; 28(23), 2551-2560.
 19. Lindström I, Öhlund C, Eek C, et al. The effect of graded activity on patients with subacute low back pain: a randomized prospective clinical study with an operant-conditioning behavioral approach. *Phys Ther* 1992;72(4), 279-290.
 20. Linton SJ, Boersma K, Jansson M, Overmeer T, Lindblom K, Vlaeyen JW. A randomized controlled trial of exposure in vivo for patients with spinal pain reporting fear of work-related activities. *Eur J Pain* 2008; 12(6), 722-730.
 21. George SZ, Valencia C, Zeppieri Jr G, Robinson ME. Development of a self-report measure of fearful activities for patients with low back pain: the fear of daily activities questionnaire. *Phys Ther* 2009;89(9), 969-979.
 22. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000;25(24), 3186-3191.
 23. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010;19(4), 539-549.
 24. Popham WJ. Criterion-referenced assessment. Englewood Cliffs (NJ): Prentice-Hall; 1978.
 25. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17(1), 45-56.
 26. Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *JMMT* 2009;17(3), 163-170.
 27. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60(1), 34-42.
 28. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66(8), 271-273.
 29. Yakut E, Düger T, Oksüz C, et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine*. 2004; 29:581-585
 30. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, et al. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995; 62:363-372.
 31. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, Uluğ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2001;22(1), 44-9.
 32. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 1993; 52(2), 157-168.
 33. Bingül ÖÖ, Aslan UB. Korku-Kaçınma İnanışlar Envanteri'nin Türkçe'ye uyarlanması, güvenilirliği ve geçerliliği. *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon* 2013;24(1), 135-43.
 34. Costa LOP, Maher CG, Latimer J, et al. Clinimetric testing of three self-report outcome measures for low back pain patients in Brazil: Which one is the best? *Spine*. 2008; 33:2459-2463.
 35. Çelik D, Malkoç M, Martin R. Evidence for reliability, validity and responsiveness of Turkish Foot and Ankle Ability Measure (FAAM). *Rheumatol Int* 2016; 36(10), 1469-1476.
 36. Alaca N, Safran EE, Karamanlargil Aİ, Timucin E. Translation and cross-cultural adaptation of the extended version of the Nordic musculoskeletal questionnaire into Turkish. *JMNI* 2019; 19(4), 472.
 37. Al-Obaidi SM, Nelson RM, Al-Awadhi S, Al-Shuwaie N. The role of anticipation and fear of pain in the persistence of avoidance behavior in patients with chronic low back pain. *Spine* 2000;25(9), 1126-1131.
 38. Lüning Bergsten C, Lundberg M, Lindberg P, Elfving B. Change in kinesiophobia and its relation to activity limitation after multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic back pain. *Disabil Rehabil* 2012; 34(10), 852-858.
 39. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re) injury in pain disability. *J Occup Rehabil* 1995;5(4), 235-252.
 40. Alaca N, Kaba H, Atalay A. Associations between the severity of disability level and fear of movement and pain beliefs in patients with chronic low back pain. *J Back Muscul Rehab*. 2019; 33(5):785-791.
 41. Klenerman L, Slade IM. The prediction of chronicity in patients with an acute attack of low back pain in a general practice setting. *Spine* 1995; 20, 478-484
 42. Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317-332.
 43. Turk, D. C., Robinson, J. P., Sherman, J. J., Burwinkle, T., & Swanson, K. (2008). Assessing fear in patients with cervical pain: development and validation of the Pictorial Fear of Activity Scale-Cervical (PFActS-C). *Pain*, 139(1), 55-62.

Hemorajik İnme - İskemik İnme Ayırıcı Tanısında Hematolojik Parametrelerin ve Crp'nin Yeri**Role of Haematological Parameters and C-Reactive Protein in Discrimination of Ischemic and Hemorrhagic Stroke**Musa KAYA¹ , Cemil KAVALCI² , Beliz ÖZTOK TEK TEN³ ¹Zonguldak Atatürk State Hospital, Zonguldak - Türkiye²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Emergency Department, Ankara - Türkiye³Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine, Emergency Department, Bolu - Türkiye**Öz**

GİRİŞ ve AMAÇ: İnme, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerden sonra üçüncü en yaygın ölüm nedenidir. CRP ve tam kan sayımı parametrelerinin iskemik ve hemorajik inmenin erken ayırıcı rolü olup olmadığını araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Arşiv kayıtlarını kullanarak retrospektif bir çalışma yaptık. 5 Kasım 2015 ile 5 Kasım 2017 tarihleri arasında iskemik veya hemorajik inme tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların demografik verileri, temel semptom ve bulguları, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçları elde edildi. Hastaların trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, hemoglobin konsantrasyonu, ortalama korpüsküler hacmi, beyaz küre sayısı ve C - reaktif protein sonuçları kayıt altına alınmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 68'inde (% 68) iskemik inme vardı. Kalan 32 (% 32) hastaya hemorajik inme tanısı kondu. Kadınlarda ortalama yaş 75.35 ± 1.7 , erkeklerde 71.06 ± 1.9 idi. Hemorajik inmeli hastalarda iskemik inmeli hastalara göre ortalama trombosit hacmi ($p = 0,009$) ve beyaz küre sayısı ($p = 0,006$) daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ortalama trombosit hacmi ve beyaz kan hücresi sayısı hemorajik inmede daha yüksek görünse de, daha bilgilendirici sonuçlar için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnme, MPV, WBC**Abstract**

INTRODUCTION: Stroke is the third most common cause of death after cardiovascular diseases and cancers. We investigated whether CRP and complete blood count parameters had a role for early differentiation of ischemic and hemorrhagic stroke.

METHODS: We performed a retrospective study by using archive records. Patients diagnosed with ischemic or hemorrhagic stroke between November 5, 2015 and November 5, 2017 were included in the study. Demographic data, main symptoms and signs, computerized tomography and magnetic resonance imaging results of included patients were obtained. Platelet count, mean platelet volume, hemoglobin concentration, mean corpuscular volume, white blood cell count and C - reactive protein results of the patients were noted.

RESULTS: Of 100 patients entering the study, 68 (%68) had ischemic stroke. The remaining 32 (%32) patients were diagnosed with hemorrhagic stroke. The mean age was 75.35 ± 1.7 for women and 71.06 ± 1.9 for men. Mean platelet volume ($p= 0.009$) and white blood cell count ($p= 0.006$) were higher and statistically significant in the patients with hemorrhagic stroke compared to those with ischemic stroke.

DISCUSSION and CONCLUSION: Even though mean platelet volume and white blood cell count seemed to be higher in hemorrhagic stroke, further studies are needed for more informative results.

Keywords: Stroke, MPV, WBC**INTRODUCTION**

Stroke is a sudden onset of neurological deficit in which an acute injury occurs in the central nervous system following a vascular event including intracranial hematoma or cerebral infarction (1). There are two main types of stroke: ischemic and hemorrhagic. Hemorrhagic stroke is

divided into two types as intracerebral hemorrhage (ICH) and subarachnoid hemorrhage (SAH). Unilateral limb weakness and speech disturbance are the most common symptoms of stroke. Many other conditions such as somatoform disorders, migraine headache, seizure and hypoglycemia can mimic stroke (2).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Musa Kaya, Zonguldak Atatürk State Hospital, Emergency Department, Zonguldak - Türkiye

E-mail: mdmusakaya@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.10.2020 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

While ischemic stroke accounts for approximately 80% of stroke cases, the remaining 20% of strokes are hemorrhagic (3). Although there are various etiological factors for stroke, hypertension, which is also a modifiable risk factor, is the underlying cause of the majority of the cases (4). Even though men seem to be under a greater risk for both ischemic and hemorrhagic stroke, women aged 35-44 and those aged ≥ 85 years have higher incidence of stroke than men (5). It is estimated that hemorrhagic stroke cases are more common in our country compared to the other countries and this is attributed to uncontrolled hypertension (6).

Non-contrast brain computerized tomography (CT) scan is the first imaging modality to be performed in diagnosing stroke. Brain CT scan, as an initial workup, is very useful for detection of intracerebral and subarachnoid hematoma and other causes mimicking stroke such as brain tumors. Moreover, in order to rule out a subtle intracranial hematoma, a CT scan of the head should be considered in patients with ischemic stroke, particularly in those being considered for administration of thrombolytic therapy. Despite its limited sensitivity at the early phase of ischemic stroke, CT scan can help in determining a number of ischemia signs such as acute hypodensity, loss of gray matter -white matter differentiation, obscuration of the lentiform nucleus, insular ribbon sign and hyperdense middle cerebral artery sign. Furthermore, non-contrast CT of the brain remains the first imaging choice in diagnosing stroke since it is fast, inexpensive and easily applicable. However, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) has become the gold standard for diagnosis of acute ischemic stroke because of being more sensitive than CT (7).

In prior studies, many biochemical markers, including complete blood count (CBC) parameters, have been investigated in differential diagnosis of stroke types. CBC is one

of the most ordered laboratory tests in medicine. CBC, which quantifies absolute numbers, sizes and percentages of white blood cells, red blood cells and platelets, are extensively used in the diagnosis, treatment and follow-up of many diseases. White blood cell count (WBC), hemoglobin (HGB), platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), mean corpuscular volume (MCV) are the most commonly used parameters in a CBC test (8). C-reactive protein (CRP), as a valuable acute phase reactant, has been assessed in some previous studies concerning hemorrhagic and ischemic stroke besides being used in the many other circumstances (9).

MATERIAL AND METHOD

This study was performed retrospectively by including patients diagnosed with ischemic stroke or hemorrhagic stroke following their admission to the emergency department of Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine in Bolu, Turkey between November 5, 2015 and November 5, 2017. Ethical approval of the study was obtained from Bolu Abant İzzet Baysal University Clinical Research Ethics Committee (Date: 01.12.2017, Number: 181). A total of 100 patients aged ≥ 18 were included in the study. All the patients underwent brain CT scan and/or diffusion-weighted MRI. Additionally, all the patients included in the study had both CBC and CRP results ordered during the admission. Age, gender, symptoms, physical examination findings, serum HGB, WBC, PLT, MCV, MPV and CRP levels and CT and/or MRI results of the all patients were collected.

Statistical analysis was performed using SPSS 22.00. Descriptive data was expressed by the number of patients (n), percent (%), median, interquartile range (IQR). The patients were divided into two groups as hemorrhagic stroke and ischemic stroke. Distribution of continuous variables was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Chi-square test was used to compare

categorical variables. Student T test and Mann Whitney test were used to compare continuous variables. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the patients, 68 (68%) were ischemic and 32 (32%) were hemorrhagic. There were 53 (53%) female and 47 (47%) male patients in the study. The mean age was 75.3 ± 1.7 in women, 71.0 ± 1.9 in men and the majority of the patients were in the 71-80 age group. The most common symptom was found to be unilateral limb weakness (Table 1).

Table 1. Demographic features and clinical characteristics according to stroke types

Variables		Ischemic stroke (n)	Hemorrhagic stroke (n)
Gender (M/F)		31/37	16/16
Age groups	31-40	1	2
	41-50	1	3
	51-60	5	6
	61-70	10	4
	71-80	23	11
	81-90	27	3
	≥ 91	2	2
Symptoms	Speech disturbance	14	4
	Unilateral limb weakness	40	12
	Unconsciousness	1	10
	Others	16	7

The mean HGB value of patients with ischemic stroke was 13.09 ± 0.27 , while the mean HGB value of patients with hemorrhagic stroke was 13.08 ± 0.4 . There was no statistically significant difference for HGB between the groups ($p > 0.05$). The mean WBC values in ischemic stroke and hemorrhagic stroke were 9.36 ± 0.35 and 11.71 ± 0.94 , respectively. Accordingly, a statistically significant difference was determined between the groups for WBC count with a higher value in hemorrhagic stroke group ($p < 0.05$). The mean

PLT value in ischemic stroke patients was 244.19 ± 12.02 , while that in hemorrhagic stroke group was 241.68 ± 11.23 . There was no statistically significant difference for PLT between the groups ($p > 0.05$). The mean MCV value of patients with ischemic stroke was 90.01 ± 0.81 , while the mean MCV value of patients with hemorrhagic stroke was 89.11 ± 0.98 . There was no statistically significant difference for mean MCV value between the stroke types ($p > 0.05$). The mean MPV value of patients with ischemic stroke was 8.11 ± 0.17 , while the mean MPV value of patients with hemorrhagic stroke was 8.71 ± 0.33 . The difference between the groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$). The mean MPV value in the hemorrhagic stroke patients was higher than that of the ischemic stroke patients. The mean CRP value of the patients with ischemic stroke was 43.66 (61.2). On the other hand, the mean CRP value in hemorrhagic stroke patients ($n = 32$) was 53.72 (27). Increased CRP levels were detected in both stroke types. However, there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 2. Laboratory results according to stroke types

Laboratory Parameters	Ischemic stroke	Hemorrhagic stroke	P value
HGB (gr/dl)	13.09 ± 0.27	13.08 ± 0.42	0.98
WBC ($10^3 / \mu\text{L}$)	9.36 ± 0.35	11.71 ± 0.94	0.006*
PLT ($10^3 / \mu\text{L}$)	244.19 ± 12.02	241.68 ± 11.23	0.89
MCV (fL)	90.01 ± 0.81	89.11 ± 0.98	0.51
MPV (fL)	8.11 ± 0.17	8.71 ± 0.33	0.009*
CRP (mg/dL) (median- Interquartil range)	43.66 (61.2)	53.72(27)	0.34

*: Significantly, HGB: Hemoglobin, WBC: White blood cell, PLT: Platelet, MCV: Mean corpuscular volume, MPV: Mean Platelet Volume, CRP:C-reactive protein.

DISCUSSION

In our study, we analyzed the role of complete blood count parameters and CRP in differentiating ischemic stroke and hemorrhagic stroke. Ultimately, it was concluded that MPV and WBC can be considered for usage in discrimination of stroke types.

MPV is a marker enlightening about platelet function and activation. In a study investigating the role of MPV as consequence of a link between thrombosis and inflammation, it has been revealed that MPV levels were inclined to be elevated in inflammatory diseases and thromboembolic diseases such as cerebrovascular event (10). In a study performed by Ha et al., the prognostic role of MPV in predicting ischemic stroke in patients with atrial fibrillation was researched. During 15-month follow-up, it was found that the mean MPV was 8.5 ± 1.0 fL and the percentage of stroke was higher in patients with higher MPV levels (11). However, in another study with ischemic and hemorrhagic stroke cases, no relation was detected between MPV level and stroke risk and prognosis. In the study, the mean MPV was found to be 8.73 (12). In our study, MPV level was 8.115 in the ischemic stroke group and 8.719 in the hemorrhagic stroke group. We determined higher mean MPV value in hemorrhagic stroke patients. However, conflicting results have been published before (19). We think that these incompatible results are highly likely because of insufficient numbers of studies regarding this subject. Moreover, MPV levels may increase in hemorrhagic stroke as expected in ischemic stroke.

In a study, 1302 patients who suffered from ICH were retrospectively analyzed and it was determined that the WBC count was elevated at the time of admission. However, it was concluded that higher WBC levels were inversely associated with bleeding expansion. It was suggested that the occurrence of the inflammation in regulating

coagulation cascade following bleeding is the probable cause (13). In another study performed with patients diagnosed with ischemic stroke, increased WBC levels have been shown to be associated with relapse of the disease, increased risk for both death and other thromboembolic diseases such as acute coronary syndrome. It has been thought that increases in WBC count may be caused by stroke-related inflammation or concomitant infections (14). In our study, WBC levels in patients with hemorrhagic stroke were found to be higher compared to patients with ischemic stroke. It is known that leukocytosis occurs in intracranial hematoma. This may be related to the fact that leukocytes interact with platelets in modulating coagulation.

In a comprehensive study consisting 8013 patients with ischemic and hemorrhagic stroke, the impact of HGB levels on mortality was investigated. Lower HGB concentrations have been determined in a significant portion of stroke patients included in the study and this has been found to be associated with increased mortality risk (15). In another study performed by Tanne et al. the relationship between HGB concentration and prognosis and mortality of patients with ischemic and hemorrhagic stroke was evaluated. In the study, no significant association was found between stroke types for HGB levels. In addition, it has been suggested that both low and high concentrations of HGB lead to similar results in terms of mortality and the relationship is not linear (16). In our study, no significant difference was found between ischemic stroke and hemorrhagic stroke for HGB levels.

In a study aiming to characterize platelet functions in patients presenting with ischemic stroke, it was concluded that platelets are hyperresponsive in ischemic stroke and dual antiplatelet therapy may be beneficial for these patients (17). In another study inquiring the relationship between platelet dysfunction and prognosis in ICH patients, it was suggested that low platelet count or platelet dysfunction are

highly possible to be associated with poor outcomes including hematoma expansion in these patients (18). A prospective study performed with 692 patients with ischemic and hemorrhagic stroke revealed that MPV could be used as an important predictor in the prognosis of ischemic stroke and low PLT count can be considered as a predictor in hemorrhagic stroke (19). In our study, mean PLT levels were found to be similar in both ischemic stroke and hemorrhagic stroke groups without statistically significant difference.

The relationship between red blood cell parameters and the mortality of ischemic stroke was investigated in a study and it has been revealed that MCV can be used as a marker in predicting mortality (20). Söderholm et al. have reported that MCV levels decreased in stroke patients. It has been supposed that this was probably resulting from lower erythrocyte turnover and higher erythrocyte lifespan (21). In our study, it was investigated whether MCV would have a role in distinguishing between hemorrhagic stroke and ischemic stroke and no significant difference was found in MCV levels between the groups.

The role of high-sensitive CRP in predicting mortality risk within 3 months after ischemic stroke was evaluated in a study and high CRP levels were shown to be associated with higher mortality rates. It has been asserted that high CRP levels after ischemic stroke are due to concomitant inflammation after brain injury (22). Di Napoli et al. performed a study and inferred that elevated CRP levels were associated with increased mortality risk in patients with ICH (23). The relationship of CRP levels with coronary artery disease, stroke and mortality has been analyzed in a study and it has been revealed that high CRP concentrations can be used to predict ischemic vascular diseases (24). In our study, CRP levels didn't differ between ischemic stroke and hemorrhagic stroke. CRP levels were found to be increased in both types of stroke. Although CRP

levels were detected higher in the ischemic stroke type, no statistically significant difference was seen.

CONCLUSION

In our study, we determined that WBC and MPV levels were higher in hemorrhagic stroke compared to ischemic stroke. However, there are several prior studies suggesting different results than ours. Therefore, we believe that large sample studies are required to provide more accurate outcomes.

Limitation of Study

Disadvantages of retrospective and single center studies

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest

Author Contribution

MK, CK, BOT design of study, interpretation of results, preparation of manuscript

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

Availability of data of materials the authors declare that no data have been fabricated or manipulated (including images) to support the conclusions. The authors declare that no data, text, or theories by others are presented as if they were the authors own.

Ethical approval Ethical approval was granted by the Human Research Ethics Committee of Izzet Baysal University.

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

standards.

Informed consent For this retrospective study, informed consent is not required.

REFERENCES

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
2. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*, 2015 Apr 15;91(8):528-36.
3. Nelson AM, Mase CA, Ma OJ. Spontaneous Subarachnoid and Intracerebral Hemorrhage. In: Tintinalli JE (eds). *Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide*. McGrawHill. NY: 2020:9thed.p.114-6.
4. Owolabi M, Olowoyo P, Popoola F, et al. The epidemiology of stroke in Africa: A systematic review of existing methods and new approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):47-55.
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011;42(2):517-84.
6. Kutluk K. İskemik İnme. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004;1-4.
7. Jauch EC et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013; 44(3): p. 870-947.
8. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(7):923-936.
9. Mazaheri S, Reisi E, Poorolajal J, Ghiasian M. C-Reactive Protein Levels and Clinical Outcomes in Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):8-12.
10. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17(1):47-58.
11. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, Yang JS, Park G, Chung JW, Koh YY, Chang KS, Hong SP. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets*, 2011;22(6):408-14.
12. Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(1): e22189
13. Morotti A, Phuah CL, Anderson CD, Jessel MJ, Schwab K, Ayres AM, Pezzini A, Padovani A, Gurol ME, Viswanathan A, Greenberg SM, Goldstein JN, Rosand J. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, 2016 Jun;47(6):1473-8.
14. Elkind MS, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13(5):220-227.
15. Barlas RS, Honney K, Loke YK, et al. Impact of Hemoglobin Levels and Anemia on Mortality in Acute Stroke: Analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8): e003019.
16. Tanne D, Molshatzki N, Merzeliak O, Tsabari R, Toashi M, Schwammenthal Y. Anemia status, hemoglobin concentration and outcome after acute stroke: a cohort study. *BMC Neurol*. 2010; 10:22.
17. Fateh-Moghadam S, Htun P, Tomandl B, Sander D, Stellos K, Geisler T, Langer H, Walton K, Handschu R, Garlichs C, Daniel WG, Gawaz M. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2007;97(6):974-8.
18. Ziai WC, Torbey MT, Kickler TS, Oh S, Bhardwaj A, Wityk RJ. Platelet count and function in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(4):201-206.
19. Mayda-Domaç F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(1):66-72
20. Hatamian H, Saberi A, Pourghasem M. The relationship between stroke mortality and red blood cell parameters. *Iran J Neurol*. 2014;13(4):237-240
21. Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(5): e0124957.
22. Huang Y, Jing J, Zhao XQ, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(3):261-266.
23. Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, et al. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke* 2011;42(5):1230-1236.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9709):132-140.

İnfanfil Hemanjiomda Propranolol Tedavisi: Bir Olgu Sunumu

Propranolol Treatment in Infantile Hemangioma: A Case Report

Hatice Tuba AKBAYRAM¹ , Ayse Ceyda ÖREN² 

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye



Öz

İnfanfil hemanjiom bebeklik döneminin en sık görülen vasküler selim tümördür. İnfantil hemanjiomun tedavisinde steroidler yıllardır ilk tercih olmakla birlikte son yıllarda oral propranolol de kullanılmaya başlanmıştır. Bu olgu ile ekstremitelerinde hızlı büyüyen infanfil hemanjiomu olan 1 aylık kız hastada birinci basamak tedavi olarak oral propranolol kullanımı sunulmuştur.

Abstract

Infantile hemangioma is the most common benign vascular tumors of infancy. Besides the steroids were the first choice in treatment of infantile hemangiomas for years, propranolol was also used in recent years. This study presents the use of oral propranolol as first-line therapy in a 1-month-old female patient with a fast growing infantile hemangioma in the extremities.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiyom, propranolol, infant

Keywords: Hemangioma, propranolol, infancy

GİRİŞ

Hemanjiyomlar, bebeklerin % 5-10'unu etkileyen en çok görülen vasküler benign tümörlerdir. Kızlarda üç kat daha fazla görülür. En çok baş ve boyun bölgesi olmak üzere gövde ve ekstremitelerde de görülebilir (1). Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte kadın cinsiyet, prematürite, ikiz bebekler, ileri anne yaşı, beyaz ırk, plesanta anomalileri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2). Kapiller damar endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ile tipik olarak doğumdan 3-4 hafta sonra hastalık ortaya çıkar. 6 ve 7. ayda zirve yapar (3). İH'ların çoğu küçüktür, kendiliğinden geriler ve tedavi gerektirmez. Derin lezyonlar 7-8 yaşlarına kadar devam edebilmesine rağmen, 4 yaşına kadar vakaların % 90'ında regresyon tamamlanır (4). İH yaygın olarak baş, boyun ve gövdede bulunur, ancak ekstremiteler, omurga ve viseral organlar dahil vücudun hemen her yerinde meydana gelebilirler (5).

İH'ların yaklaşık %10'u tedavi gerektirecek önemli morbidite ile ilişkilidir. Kanama, şekil bozukluğu, ülserasyona neden olabilir (6). Bazı durumlarda İH'lar hızlı bir şekilde büyüyebilir, doku ve organların işlevini bozabilir ve hatta hastaların yaşamlarını tehdit edebilir (7).

İH'ların tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Medikal tedavinin hedefi tümör küçülmesini sağlamaktır bu amaçla steroidler sıklıkla kullanılmakla birlikte yan etkilerinden dolayı alternatif tedavi seçenekleri üzerinde de durulmaktadır. Propranolol ilk kez 2008 yılında Leaute ve Lebreze tarafından kutanöz hemanjiyomlu hastalarda kullanılmış ve oldukça etkili bulunmuştur (8).

Bu olgu yaşamın ilk aylarından itibaren bebeklerin tedavi ve takiplerini yapan aile hekimlerinin İH ile ilgili farkındalıklarını arttırmak, İH'lu bebeklerin ailelerini çocuk hematoloji bölümüne yönlendirilmelerinin önemine dikkat

çekmek ve propranolol tedavisinin etkisini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Bir aylık kız hasta, doğuştan itibaren kollarında, bacaklarında fark edilen ve zamanla büyüklüğünde artış olan kırmızı renkli cilt lezyonları nedeni ile aile sağlığı merkezimize getirildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde kollarında 6 adet en büyüğü 10x5 mm boyutlarında ciltten kabarık kırmızı renkli plak biçimli cilt lezyonları dışında anormal bulgusu yoktu (Resim 1).



Resim 1. Her iki üst ekstremitede hemanjiomlar

Hemanjiyom düşünülen hasta çocuk hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Burada hastanın öykü ve fizik muayenesi ile İH tanısı ile değerlendirilen hastanın nabız ve kan basıncı değerleri normal bulundu. Eşlik edebilecek patolojiler açısından yapılan ekokardiografi, fontanel ve karın ultrasonografisi ise normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 12.3 g/dL, beyaz küre 6.900/mm³, trombosit 372.000/mm³, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastaya İH tanısı ile hastaya oral propranolol başlandı (1 mg/kg/gün, oral, iki bölünmüş dozda, 1 hafta). Hastanın vital bulguları ve kan değerleri takip edilerek doz kademeli olarak yükseltildi (2. hafta 2 mg/kg/gün'e, 3. hafta 3mg/kg/gün'e çıkıldı). 3mg/kg/gün'la tedaviye devam edildi. Olası yan etkiler açısından (bradikardi, hipotansiyon,

hipoglisemi, hiperkalemi) tedavinin ilk bir haftasında yakından takip edildi. Daha sonraki günlerde önce haftalık, daha sonra ayda bir kontrole çağırılarak takiplerine devam edildi. Bu dönemde lezyon renginde solma ve boyutlarında küçülme görüldü. Tedavinin 9. ayında tüm cilt lezyonları kaybolan hastanın (Resim 2) propranolol tedavisi kesildi ve bu süreçte herhangi bir ilaç yan etkisine rastlanmadı.



Resim 2. Tedavi sonrası hemanjiomlar düzelmiş

TARTIŞMA

Warfarin İH hayatın ilk yılında genellikle hızlı bir büyümenin ardından plato dönemine girer (9). Hızlı büyüme aşamasını regresyon ve stabilizasyon evreleri takip eder. 10 İH'ların çoğu zamanla doğal olarak gerilese de, yaklaşık %10-15'i ilgili uzman doktorlara sevk gerektiren komplikasyonlara neden olabilir (10). Bu nedenle risk altındaki hemanjiyomları erken tanımlamak ve tedavilerini yapmak çok önemlidir. İH'ın kadınlarda insidansı yüksektir. En fazla (%80) baş ve boyun bölgesinde oluşurken gövde ve ekstremitelerde de görülebilir (3).

Bu olgumuzda, kız hastamızın her iki üst ekstremitesinde çok sayıda hemanjiom bulunmaktaydı. Aile tarafından hemanjiomların giderek büyümesi fark edilmişti. Hemanjiomların hoş olmayan görünümü ve ailenin estetik kaygısı tedavi için endikasyon sebebidir. İH'un büyüklüğü, derinliği, tutulum yeri, büyüme hızı ve

kozmetik görünümü klinik açıdan değerlendirmede önemlidir.

Hemanjiomların medikal tedavisinde oral steroidlerin uzun süreli kullanımlarında ciddi yan etkileri nedeni ile alternatif olarak propranolol, IH tedavisinde 2008 yılından beri başarıyla kullanılmaktadır (8). Propranolol, ülser oluşturan, hayati yapıları olumsuz yönde etkileyen veya kozmetik sonuçları kötü olan karmaşık infantil hemanjiyomların bakım standardı haline gelmiştir. Biz bu olguda fizik muayene bulguları ve tetkikleri normal olan fakat kozmetik açıdan problem oluşturan hastada oral propranolol tedavisini tercih ettik. Propranololun yan etkileri arasında bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi ve bronkospazm sayılabilir. Kardiyak performansta azalmaya neden olabileceği için tedaviye başlamadan önce detaylı kardiyolojik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografik inceleme yapılması önerilmektedir (6). Bu olguda hastamızın tedavisine başlamadan ayrıntılı kardiyak muayene, EKG ve ekokardiyografisi yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. Propranolol tedavisi sırasında hastanın kan basıncı, vital bulguları, kan glukoz değerleri ve kardiyak parametreleri takip edildi. İlacın herhangi bir yan etkisi görülmediği için kullanılması tercih edildi. Takip eden süreçte propranolol tedavisi ile lezyonların renk ve büyüklüklerinde gerileme olan hastanın tedavisi sekiz ay sürmüştür. Bu süre sonunda hastamızın hemanjiyomları tamamen kayboldu ve bu süreçte ilacın herhangi bir yan etkisi gözlenmedi.

SONUÇ

Bebeklik döneminde sık görülen IH'da oral propranolol, komplikasyonları önlemek için mümkün olduğunca erken uygulanması gereken ilk basamak tedavidir. Bu olgu yaşamın ilk aylarından itibaren bebeklerin tedavi ve takiplerini yapan aile hekimlerinin IH ile ilgili farkındalıklarının artması, IH olan hasta bebeklerin ailelerini çocuk hematoloji bölümüne yönlendirilmelerinin önemini ve propranolol

tedavisinin etkinliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Bilgilendirilmiş Onam: Aileden sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. Arch Dis Child 2011; 96(9): 890-93.
2. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. World J Pediatr 2019; 15: 546-58.
3. Kim J, Hong JW, Roh TS, Lee WJ. Oral propranolol therapy in 23 infants with infantile hemangioma. Arch Plast Surg 2018;45(6): 517-24.
4. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. Lancet 2017; 390 (10089): 85-94.
5. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. Lasers Surg Med. 2016; 48(3): 221-33.
6. Ng M, Knuth C, Weisbrod C, Murthy A. Propranolol therapy for problematic infantile hemangioma. Ann Plast Surg 2016; 76 (3): 306-10.
7. Wang C, Li Y, Xiang B, Xiong F, Li K, Yang K, Chen S, Ji Y. Quality of life in children with infantile hemangioma: a case control study. Health Qual Life Outcomes 2017; 15(1): 221.
8. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008; 358: 2649-51.
9. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. Brit J Dermatol 2013; 169: 12-9.
10. Aslan N, Arıkan E, Sivrice C, Ayata A. Propranolol ile Tedavi Edilen İnfantil Hemanjiyom: Bir Olgu Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2015; 4: 278-279.

**Antikoagülan Doz Aşımına Bağlı Spontan Pelvik Kanama ve Rektus Kılıf Hematomu:
Olgu Sunumu**

**Spontaneous Pelvic Hemorrhage and Rectus Sheath Hematoma Due to Anticoagulant Overdose:
A Case Report**

Serdar ÖZDEMİR 

Department of Emergency Medicine, University of Health Sciences Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey



Öz

Hemorajik olaylar, bu sürekli oral antikoagülasyon tedavisi alan hastalarda sık görülen komplikasyonlardır.

75 yaşında bayan hasta acil servise karın ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Hastanın koroner bypass ameliyatı öyküsü mevcuttu ve warfarin kullanıyordu. Fizik muayenesinde karnının alt kadranda hassasiyeti vardı. INR değeri 9.11 idi. Bilgisayarlı tomografide pelvik hematoma ve rektus kılıf hematomu izlendi. Hasta konservatif olarak taze donmuş plazma ile tedavi edildi. Başvurmasından 2 gün sonra komplikasyon gelişmeksizin taburcu edildi.

Özellikle yaşlı hastalar antikoagülanların yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: antikoagülan, spontan pelvik kanama, rektus kılıf hematomu, warfarin

Abstract

Hemorrhagic events are common complications in patients receiving this continuous oral anticoagulation therapy.

A 75-year-old female patient applied to the emergency service with abdominal pain. The patient has coronary bypass surgery and she has been using warfarin since then. In physical examination she had tenderness in the lower quadrants of her abdomen. Her INR value was 9.11. Computed tomography showed pelvic hemorrhage and rectus sheath hematoma. Patient was treated conservatively with fresh frozen plasma. She was discharged without any complications 2 days after her application.

Especially elderly patients should be informed about the side effects of anticoagulants.

Keywords: anticoagulant, spontaneous pelvic hemorrhage, rectus sheath hematoma, warfarin

INTRODUCTION

Warfarin is one of the most widely used drugs in the prevention and treatment of thromboembolic events (1). Hemorrhagic events are common complications in patients receiving this continuous oral anticoagulation therapy and are seen in approximately 10% of cases (2). Major bleeding, which may be in the form of minor or major bleeding, is frequently in the form of intracranial or retroperitoneal bleeding (2,3).

In this case report, we aimed to present the coexistence of two non-traumatic hematomas due to anticoagulant use in the same case.

CASE REPORT

A 75-year-old female patient applied to the emergency service with abdominal pain existing since yesterday, as well as nausea and vomiting. In the anamnesis of the patient, it is seen that there is diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease and coronary bypass surgery in his history. The patient was operated 10 years ago, and she has been using warfarin since then. On his physical examination, the vital signs of the patient were recorded as follows: pulse: 97 beats/min, rhythmic, blood pressure: 110/ 80 mmHg, respiratory rate: 14 breaths/min, room air oxygen saturation: 98% and body temperature: 36.1 °C. The physical examination revealed that the general status was moderate, and there was tenderness in the lower quadrants

of her abdomen. The other system examinations were within normal limits. Electrocardiography (ECG) and echocardiography were normal except for sinus tachycardia. The laboratory results were glucose:133 mg/dl, urea: 64,2 mg/dl, creatinine:2.23 mg/dl, alanine amino transferase (ALT):97 U/L, aspartate amino transferase (AST):150 U/L, amylase: 125 U/L, lipase: 30 U/L and INR: 9.11.

The findings of computed tomography also showed swelling of the right rectus muscle. There was a heterogenous density 116x61 mm in the subcutaneous tissue on the left lateral side of the umbilicus (Figure 1). A second hematoma with a maximum axial diameter of 133 x 155 mm was observed in heterogeneous density extending from the anterior - superior aspect of the pelvis in the left paramedial of the minor pelvis (Figure 2).

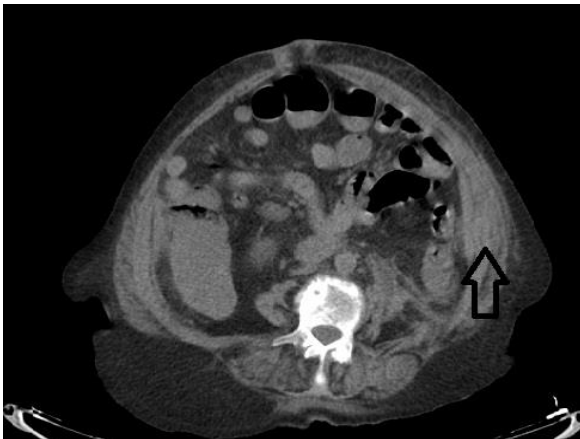


Figure 1. Computed tomography shows rectus sheath hematoma

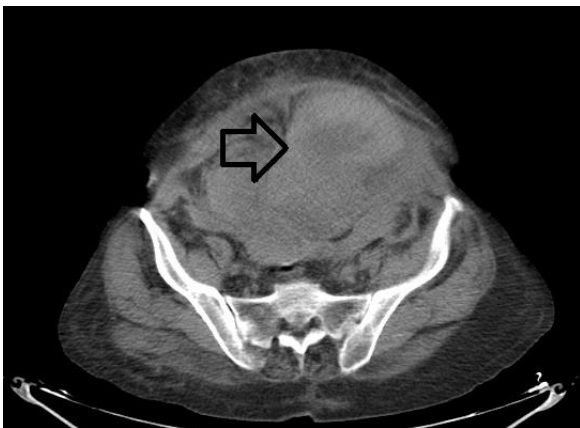


Figure 2. Computed tomography shows an anterior pelvic hematoma

Fresh frozen plasma (dose 15 ml/kg) was given intravenously. At the sixth hour control examinations, her vital signs were stable, and the increased PT and INR values were found to be within target ranges, as 18.8 and 2.3. The patient was hospitalized for pain control and INR monitoring for two days. The patient was referred to the cardiology clinic for his INR monitoring, and was discharged from the hospital uneventfully and asymptomatic for about 2 days after her application. The patient her family were informed that this condition was the side effect of the drug she had taken.

DISCUSSION

Spontaneous pelvic hemorrhage is uncommon cause of abdominal pain. It usually caused by Obstetric - Gynecological pathologies: such as ruptured ectopic pregnancy, HELLP syndrome, ruptured ovarian cyst. Vascular pathologies such as ruptured abdominal aortic aneurysm and coagulopathies are rare causes of spontaneous pelvic hemorrhage (4). Spontaneous Anticoagulant related pelvic hematoma is often associated with anticoagulant overdose (5).

Rectus sheath hematoma is usually seen in the context of blunt abdominal trauma or anticoagulation therapy (5). The pathogenesis is bleeding and hemorrhage secondary to rupture of one of the epigastric arteries or rectus abdominis muscle tear. Abdominal pain is reported as the most common symptom in 84–97% of cases (5,6). Other symptoms are an abdominal wall mass, positive abdominal guarding, nausea, and vomiting (6). In our case, the cardinal symptom was abdominal pain and nausea and vomiting accompanied.

Computed tomography is the preferred radiological method because it can exclude other acute abdominal causes, although ultrasonography is often enough for diagnosis in spontaneous pelvic hematoma and rectus sheath hematoma (6).

The therapeutic options for both hematomas can be conservative or invasive (7-9). Conservative management that is based on adequate analgesia, rest, and reversal of anticoagulation is more frequently chosen treatment modality. Surgery is considered in hemodynamically unstable patients with expanding hematoma, and not responding to medical resuscitation with blood transfusion and IV fluids (9). In our case, conservative treatment was applied, and the patient was discharged without any complications.

Conclusion

As a result, warfarin is an agent used in anticoagulant therapy and may cause hemorrhagic complications. The elderly patients are particularly at risk for hemorrhagic complications of anticoagulants. Elderly patients and their relatives should be informed about the use and side effects of anticoagulants.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.


Financial Disclosure: Authors declared no financial support

REFERENCES

1. Ozdemir S. A Rare Complication of Anticoagulant Use: Colonic Intramural Hematoma-Case Report. *Turk J Colorectal Dis* 29 (4), 204-205
2. Osawa, S, Shimizu T, Kano T, Shintoku R, Fujimaki H, Asakura K. Risk Factors for Hemorrhagic and Cardioembolic Complications of Intracerebral Hemorrhage Associated with Anticoagulants. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases. J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019; 28:325–9
3. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2019;133(5):425–35
4. Furlan A, Fakhran S, Federle MP. Spontaneous abdominal hemorrhage: causes, CT findings, and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:1077–87.
5. Barry T, Butt J, Awad Z. Spontaneous Rectus Sheath Hematoma and An Anterior Pelvic Hematoma as A Complication of Anticoagulation. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3327–8
6. Berna JD, Garcia-Medina V, Guirao J, Garcia-Medina J. Rectus sheath hematoma: diagnostic classification by CT. *Abdom Imaging.* 1996; 21:62–4.
7. Carkman S, Ozben V, Zengin K, Somuncu E, Karataş A. Spontaneous rectus sheath hematoma: An analysis of 15 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010; 16:532–36.
8. Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: Review of 126 cases at a single institution. *Med Baltim.* 2006;85(2):105–10.
9. Baekgaard JS, Eskesen TG, Lee JM, Yeh DD, Kaafarani HMA, Fagenholz PJ, Avery L, Saillant N, King DR, Velmahos GC. Spontaneous Retroperitoneal and Rectus Sheath Hemorrhage-Management, Risk Factors and Outcomes. *World J Surg.* 2019; 43:1890-7

Hormon Reseptör Pozitif, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör2 Negatif Metastatik Meme Kanseri Hastalarında Tedavi Seçenekleri

Treatment Options in Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor2 Negative Metastatic Breast Cancer Patients

Ümmügül Üyetürk 

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Türkiye



Öz

Meme kanserleri(MK) kadınlarda en sık görülen ve ikinci sıklıkta ölüme neden olan kanserlerdir. Hastaların %3-8 metastatik evrede tanı almakta, %40'unda da takipte metastaz gelişmektedir. Bu hastaların tedavisinde visceral kriz veya endokrin tedavi direnci yoksa östrojen hormonunun reseptörlere bağlanmasını engelleyici ya da östrojen üretimini azaltıcı endokrin tedavi önerilmektedir. Çünkü metastatik MK hastalarda çok istisnai vakalar dışında kür sağlanamamaktadır. Hastalarda semptom kontrolü, hastalık progresyonunun geciktirilmesi ve hastalık progresyonuna bağlı ciddi komplikasyonlardan önlenmesi, yaşam kalitesinin devam ettirebilmesi ve sonuçta sağkalım süresinin uzatılmaya çalışılmalıdır. Hastaların pre/perimenapozal veya menapozal dönemde olup olmadıkları tedavi seçiminde önemlidir. Pre/perimenapozal dönemde selektif östrojen reseptör modülatörleri (Tamoksifen), progresyon olduğunda over ablasyonu/ supresyon ile birlikte postmenapozal dönemdeki tedaviler kullanılabilir. Postmenapozal dönemde ise Tamoksifen, Aromataz inhibitörleri: nonsteroidal (Letrozol veya Anastrozol) ve steroidal (Exemestan), östrojen reseptör down regülatörü (Fulvestrant) seçenekler arasındadır. Ayrıca endokrin tedavilere direnç gelişimi durumunda etkinliğinin artırılması amacıyla siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib), ve mTOR inhibitörü (Everolimus), fosfotidil inositol 3 kinaz inhibitörü (Buparlisib) gibi hedefe yönelik moleküllerle kombinasyon tedavileri uygulanabilir. Ayrıca hedefe yönelik tedavilerin endokrin tedavilerle kombinasyonları etkinliğini artırmaktadır.

Abstract

Breast cancers (BC) are the most common cancers in women and the second most common cause of cancer death. 3-8% of the patients are diagnosed at metastatic stage, and 40% of them develop metastasis at follow-up. If there is no visceral crisis or endocrine treatment resistance in the treatment of these patients, endocrine therapy which prevents the binding of estrogen hormone to receptors or reduces estrogen production is recommended. Because cure cannot be achieved in metastatic BC patients except in very exceptional cases. In patients, symptom control, delaying disease progression and preventing serious complications related to disease progression, maintaining the quality of life and consequently survival should be tried to be extended. Whether patients are in pre/perimenopausal or menopausal period is important in the treatment selection. Selective estrogen receptor modulators (Tamoxifen) are used in the pre / perimenopausal period. When there is progression to tamoxifen, the treatments used in the postmenopausal period can be used together with ovarian ablation/ suppression. In the postmenopausal period, Tamoxifen, Aromatase inhibitors: nonsteroidal (Letrozole or Anastrozole) and steroidal (Exemestan), estrogen receptor down regulator (Fulvestrant) are among the options. In addition, combination therapy with targeted molecules such as cyclin dependent kinase 4/6 inhibitors (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib), and mTOR inhibitor (Everolimus), phosphatidylinositol 3 kinase inhibitor (Buparlisib) can be applied in order to increase effectiveness in case of resistance to endocrine treatments. Also, combinations of targeted therapies with endocrine treatments increase their effectiveness.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Meme Kanseri, Endokrin Tedavi, Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörleri, mTOR İnhibitörü, Fosfotidil İnositol 3 Kinaz İnhibitörleri

Keywords: Metastatic Breast Cancer, Endocrine Treatment, Cyclin Dependent Kinase 4/6 Inhibitors, mTOR inhibitors, Phosphatidyl Inositol 3 Kinase Inhibitors

GİRİŞ

Çin Meme kanserleri (MK) tüm dünyada kadınlarda deri kanserleri hariç olmak üzere en sık görülen ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada ölüme neden olan kanserlerdir (1). Bu kanserlerin yaklaşık %60-70 inde hormon reseptör (HR) yani östrojen reseptör(ER) ve/veya progesteron reseptör(PR) pozitifdir (2). Tümör nükleuslarının %1-100 pozitif boyanması östrojen reseptör pozitif olarak yorumlanmalıdır. Fakat %1-10 arası boyanmada endokrin tedavinin faydası ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Progesteron testi için de benzer prensipler geçerlidir (3).

MK'lerinin %3-8'i tanı anında metastatik evrededir. Erken evre tanı konulan hastaların da takip süresi içinde de %40'ında metastaz gelişmektedir (4). HR pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptör (HER) 2 negatif metastatik MK hastalarda visseral hastalık olsa bile visseral kriz veya endokrin tedavi direnci kanıtı olmayan durumlarda östrojen hormonunun reseptörlere bağlanmasını engelleyici ya da östrojen üretimini azaltıcı endokrin tedavi önerilmektedir (5). Çünkü metastatik MK hastalarda çok istisnai vakalar dışında kür sağlanamamaktadır. Hastalarda semptom kontrolü, hastalık progresyonunun geciktirilmesi ve hastalık progresyonuna bağlı ciddi komplikasyonlardan önlenmesi, yaşam kalitesinin devam ettirebilmesi ve sonuçta sağkalım süresinin uzatılmaya çalışılmalıdır (6).

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, menapoz durumu, performansı ve ek hastalıkları, tümör yükü (metastazların sayısı ve yeri), hastalığın ilerleme hızı, önceki uygulanan tedaviler ve yan etkileri, sosyo-ekonomik ve psikolojik faktörler, ülkedeki ödeme koşulları göz önünde bulundurulmalıdır (5,6).

Neden Endokrin Tedavi Tercih Edilmelidir?

Metastatik MK hastalarda endokrin tedavi tercih edilmelidir. Çünkü kemoterapiye göre yan etkileri belirgin daha azdır ve uzun süreli yanıt

sağlayabilir. Ayrıca kemoterapi ile arasında sağkalım farkı bulunmamaktadır. Endokrin direnci veya visseral kriz olmadığı sürece (visseral organ metastazı durumlarında bile) kemoterapiye tercih edilebilir (7,8).

Endokrin Direnci Nedir?

Endokrin direnci primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Primer endokrin direnci MK hastada adjuvan hormonal tedavinin ilk 2 yılı içinde hastalıkta nüks olması veya metastatik evrede başlanan 1. sıra endokrin tedavinin ilk 6 ayı içinde hastalıkta progresyon görülmesidir. Sekonder endokrin direnci ise adjuvan endokrin tedavinin 2 yılından sonra veya adjuvan tedavi bitiminden ilk 12 ay içinde nüks olması veya metastatik durumda 1.sıra tedaviyle 6 ay veya sonrasında hastalıkta progresyon olmasıdır (5).Endokrin tedaviye direnç de novo, tedavi sırasında kazanılmış, ER kaybına bağlı östrojen bağımlılığının kaybı, ER pozitifliği devam etmesine rağmen östrojen bağımlılığının kaybı,tümör hala östrojen bağımlı olmasına rağmen spesifik bir tedaviye direnç şeklinde karşımıza çıkabilir. Bunun nedeni ESR1 mutasyonları, büyüme faktörü reseptörlerinin sinyal yolları, pP13K/AKT/mTOR ve RAF/MEK/ERK yollarının aktivasyonu, hücre siklus kontrol noktalarındaki değişikliklerdir (6).

Visseral Kriz Nedir?

Hastalarda visseral metastazlara bağlı olarak klinik semptomlar ve laboratuvar değerleriyle birlikte, ciddi organ disfonksiyonunu ve hastalıkta hızlı progresyon olmasıdır (7).

Metastatik MK hastaların menapozal durumlarına göre endokrin tedavi seçimine dikkat edilmelidir.

Pre/perimanapozal Dönemdeki Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Endokrin Tedavi Seçenekleri

Pre/perimenapozal dönemdeki hastalarda

endokrin tedavi olarak selektif östrojen reseptör modülatörü (Tamoksifen) kullanılabilir. Eğer tamoksifeni adjuvan tedavide almış ve nüks gelişmişse ovaryan ablasyon/ süpresyon ile birlikte postmenapozal kadınlardaki endokrin tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan Tamoksifen 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Tamoksifen östrojen reseptörüne bağlanır ve östrojenin reseptöre bağlanmasını engelleyerek östrojenik etkinin ortaya çıkmasını engeller. Hem pre/perimenapozal hem de postmenapozal kadınlarda kullanılabilir. Olası yan etkileri menapoz belirtileri şeklindedir. Sıcak basması, terleme, duyu durum değişiklikleri, vajinal kuruluk veya akıntı, adet kesilmesi, halsizlik; nadiren de vücutta pıhtı oluşu ve endometrium kanseri gibi yan etkiler görülebilir (8).

Over Ablasyonu/ Süpresyonu Nasıl Yapılır?

Kadınlarda östrojenin ana kaynağı premenapozal dönemde overlerdir. Overlerin fonksiyonlarını ortadan kaldırmak için ooferektomi, overlere radyasyonla ve medikal olarak luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogları kullanılabilir. Ooferektomi, irreversibldir. Dolaşımdaki östrojeni azaltır ama kalıcı fertiliteye neden olur ve hastaneye yatış gereklidir. Overlere radyasyon uygulaması da irreversibldir. Ooferektomi ile sonuçları eşit etkilidir. Medikal olarak over fonksiyonlarının süpresyonu ilk iki işlemden farklı olarak reversibldir, LHRH analogları kullanılarak yapılabilir (9,10).

Luteinizing Hormon Releasing Hormon Analogları

Bu ilaçlardan goserelinin aylık ve 3 aylık formları karşılaştırıldığında güvenlik profili, etki profili, over süpresyonu arasında fark bulunamamıştır. Yine farklı LHRH analogları (goserelin, leuprolid, buserelin, triptorelin) arasında fark yoktur (9).

Postmenapozal Dönemdeki Metastatik Meme Kanseri Hastalarda Endokrin Tedavi Seçenekleri

Bu dönemdeki hastalarda Tamoksifen, Aromataz İnhibitörleri: Nonsteroidal (Letrozol veya Anastrozol) ve Steroidal (Exemestan), Östrojen Reseptör Down Regülatörü (Fulvestrant) seçenekler arasındadır.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi overde östrojen üretiminin kesilmesinden sonra, östrojenin tek kaynağı olan adrenal androjenlerin östrojen substratlarına, sitokrom P-450 bağımlı dönüşümünden sorumlu enzimdir. Aromataz inhibitörleri, androstenedionun estrona ve testesteronun estradiole çevrilmesini inhibe ederler (10). Steroidal inaktivatör (1. kuşak bulunmamaktadır, 2. kuşak Formestan, 3. kuşak Eksemestan) ve nonsteroidal inhibitörler (1.kuşak Aminoglutetimid, 2.kuşak Fadrazol, Rogletimid, 3.kuşak Letrozol, Anastrozol, Vorozol) olmak üzere ayrılmaktadır(11).

Postmenapozal metastatik MK hastalarda aromataz inhibitörlerinden letrozol ile yapılan bir çalışmada median genel sağkalımda (GSK) letrozol grubunda tamoksifene göre hafifçe bir uzama tespit edilmiştir (34 aya karşı 30 ay) (12). Anastrozol ile yapılan başka bir çalışmada anastrozolün tamoksifen kadar etkili olduğu ve anastrozol grubunda tamoksifen grubundan daha az tromboembolik olay (% 4.8 karşı % 7.3) ve vajinal kanama (% 1.2 karşı % 2.4) görüldüğü bulunmuştur (13). Bu çalışmalara istinaden postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörlerini tamoksifene tercih edilerek ilk sırada başlama görüşü hakim olmuştur.

Selektif Östrojen Reseptör Down Regülatörü

Fulvestrant birinci generasyon selektif östrojen reseptör down regülatörüdür. Östrojen reseptör agonistik etki göstermez (14). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını 2002 yılında tamoksifen

veya aromataz inhibitörlerine progresyon sonrası 250 mg olarak almıştır. Fakat 250 mg ile 500 mg karşılaştırıldığı faz 3, CONFIRM çalışmasında toksisiteyi artırmadan 500 mg dozunun progresyonsuz sağkalım (PSK) süresinde uzamaya neden olduğu bulunmuştur. Pre/perimenapozal kadınlarda LHRH analogları ile birlikte kullanılmalıdır (15).

Fulvestrant ile Anastrozolün etkinliğinin karşılaştırıldığı faz 2, FIRST çalışmasında, cevap oranları Fulvestrant %36.0 ile Anastrozol %35.5 olarak benzer bulunmuştur. Ama Fulvestrant kullananlarda median progresyon zamanına ulaşamazken, anastrozol grubunda median PSK 12.5 ay olarak bulunmuştur (16). Bu konu ile ilgili faz 3, FALCON çalışmasına, 20 ülke ve 462 metastatik MK hasta katılmıştır. Fulvestrant (500 mg) ve Anastrozolün etkinliği karşılaştırılmıştır. Median PSK Fulvestrant grubunda 16.6 ayken, anastrozol grubunda 13.8 ay olarak bulunmuştur. Birinci basamak endokrin tedavide Fulvestrant, Aromataz İnhibitörlerine üstün bulunmuştur (17).

Endokrin Tedaviye Direnç Durumunda Ne Yapılmalıdır?

HR pozitif, HER 2 negatif Metastatik MK tek başına uygulanan endokrin tedavilere cevap oranı 1 yıldan sonra azaldığı ve tedaviye direncin geliştiği görülmüştür. Bu durumda diğer endokrin seçenekleri tercih edilebilir. Ayrıca endokrin direnci ortadan kaldırarak, yanıt süresini uzatabilmek için hedefe yönelik Siklin Bağımlı Kinaz(CDK) inhibitörleri, mTOR İnhibitörleri ve Fosfotidil İnositol 3 Kinaz İnhibitörleri ile kombinasyonlar tedavide kullanılabilir.

Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörleri

Büyüme faktörleri, onkogenler, siklinler ve CDK hücre bölünmesi ve çoğalmasına katkı sağlarken, tümör süpresör genler (p53, Rb), CDK inhibitörleri hücre bölünmesi ve çoğalmasını durdurmaktadır. CDK4 ve siklin D1 tümör süpresör gen retinoblastomun fosforilasyon ve

inhibisyonundan sorumludur. Retinoblastom fosforile olduğu zaman hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçilir, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) replikasyonu ve mitoz için hazırlık başlar. CDK4/6 inhibitörleri retinoblastom tümör süpresör geninin defosforilasyonu ile spesifik olarak hücre siklusunda G1 den S fazına geçişi bloke eder (18).

Günümüzde Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib CDK 4/6 inhibitörü olarak HR pozitif, HER2 pozitif, postmenapozal, metastatik MK hastalarda Aromataz İnhibitörleri veya Fulvestrant ile kombine kullanılmaktadır.

Palbociclib

Palbociclib bir CDK 4/6 inhibitörüdür. Şubat 2015 FDA onayı PALOMA 1 çalışmasıyla almıştır. Endikasyon onayını HR pozitif, HER2 negatif ileri veya metastatik MK hastalarda, postmenapozal dönemde başlangıç endokrin tedavisinde aromataz inhibitörü ile kombine olarak ve endokrin tedaviye progresyon görülen hastalarda fulvestrant ile kombine olarak almıştır.

Faz 2, PALOMA 1 çalışmasında daha önce herhangi bir tedavi almamış, postmenapozal, ER pozitif ve HER2 negatif, ileri evre MK 165 hasta Letrozol (2.5 mg/gün) grubu ve Letrozol + Palbociclib (125 mg/gün 3 hafta ilaç, 1 hafta ara) grubuna randomize edilmiştir. Ayrıca hastalar potansiyel biyobelirteçlere bakılmadan randomize edilen 66 hasta ve CD1 amplifikasyonu pozitif veya p16 kaybı olan veya her ikisi de pozitif olan hastalar (99 hasta) olmak üzere iki gruba daha randomize edilmiştir. Tüm grubun ortak analizinde, ortanca 29.6 aylık izlem sonucunda, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan PSK letrozol grubunda 10.2 ayken Letrozol+Palbociclib grubunda 20.2 ay bulunmuştur. Bu yarar, potansiyel biyo belirteçlerden bağımsız olarak tüm grupta görülmüştür. Alt grup analizlerinde Palbociclib yararının yaş, metastaz bölgesi ve daha önce alınmış olan sistemik tedavilerden etkilenmediği saptanmıştır. İkincil sonlanım noktası olan GSK

Letrozol grubunda 33.3 ayken Letrozol+Palbociclib grubunda 37.5 ay olarak bulunarak istatistiksel fark görülmemiştir. Letrozol+Palbociclib kolunda hastaların %54'ünde grade 3/4 nötropeni görülmüştür Nötropenik ateş veya nötropeniye bağlı enfeksiyon görülmemiştir. Ayrıca grade 3/4 yorgunluk %4 vs %1 daha fazla tespit edilmiştir (19).

Çift kör, prospektif, randomize, plasebo kontrollü PALOMA 2 çalışmasına postmenapozal, HR pozitif, HER2 negatif ileri evre/ metastatik MK, daha önce metastatik hastalık için tedavi almamış ve aromataz inhibitörü direnci olmayan 666 hasta (2/1 randomizasyon) alınmıştır. Hastalar Letrozol+Palbociclib ve Letrozol kollarına randomize edilmişlerdir. Ortanca PSK Letrozol+Palbociclib grubunda 24.8 ay ve Letrozol grubunda 14.5ay; genel yanıt oranı sırasıyla %42.1 ve %34.7 olarak bulunmuştur. Alt grup analizlerinde yarar tüm gruplarda mevcut olduğu görülmüştür. Biyo belirteçlere göre bakıldığında median PSK, Rb negatif ve p16 negatif olan alt gruplarda da Letrozol+Palbociclib grubunda Letrozol grubundan daha uzun tespit edilmiştir. En sık görülen yan etki myelotoksisite olup PALOMA1 çalışmasıyla benzer bulunmuştur (20).

Palbociclibin etkinliği; endokrin tedaviyle progrese olmuş, pre/perimenapozal (hastaların %21) ve postmenapozal 521 metastatik MK hastaların alındığı faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada Fulvestrant (ilk 3 doz 14 gün arayla 500 mg, daha sonra 28 günde bir 500 mg) ile kombine edilerek etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Hasta pre/perimenapozal dönemdeyse goserelin 4 hafta fulvestrant öncesinde uygulanmıştır. Pre/perimenapozal grupta median PSK Palbociclib+Fulvestrant grubunda 9.5 aya karşın Plasebo+Fulvestrant grubunda 5.6 ay, postmenapozal grupta median PSK Palbociclib+Fulvestrant grubunda 9.9 aya karşın Plasebo+Fulvestrant grubunda 3.9 ay bulunmuştur (21).

Ribociclib

Ribociclib endikasyon onayını Mart 2017'de MONALEESA 2 çalışmasıyla HR pozitif, HER2 negatif, ileri veya metastatik evredeki MK hastalarda, postmenapozal dönemde başlangıç endokrin tedavisinde aromataz inhibitörü ile kombine olarak, endokrin tedaviye progresyon görülen hastalarda fulvestrant ile kombine olarak almıştır.

Randomize, faz 3, 668 postmenapozal, HR pozitif, HER2 negatif daha önce ileri evre hastalık için tedavi almamış nüks veya metastatik MK hastanın alındığı MONALEESA 2 çalışmasında hastalar Ribociclib (600 mg/gün 3 hafta ilaç, 1 hafta ara)+Letrozol (334) ile Plasebo+Letrozol (334) gruplarına randomize edilmiştir.18 ay takip sonrası PSK oranı Ribociclib+Letrozol grubunda %63, Letrozol grubunda %42.2 ve median PSK, Ribociclib+Letrozol grubunda ulaşamazken, Letrozol grubunda 14.7 ay olarak bulunmuştur (22).

Faz 3,484 postmenapozal, daha öncesinde endokrin tedavi naif veya tedavi almış olan metastatik MK hastaların alındığı MONALEESA 3 çalışmasında hastalar Ribociclib +Fulvestrant grubu ve Plasebo+Fulvestrant grubu olmak üzere randomize edilmiştir. Median PSK, Ribociclib+Fulvestrant grubunda 20.5 aya karşın Plasebo+Fulvestrant grubunda 12.8 ay bulunmuştur (23).

Faz 3, 30 ülke, 188 merkezin katıldığı, MONALEESA 7 çalışmasında pre/perimenapozal HR pozitif, HER2 negatif ileri evre MK hastalar Ribociclib+ Tamoksifen, ve Ribociclib+ nonsteroidal aromataz inhibitörü (Anastrozol veya Letrozol) gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların hepsi goserelin kullanmıştır. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde median PSK, Ribociclib grubunda 23.8 ay (%95 CI 19.2– ulaşamadı) plasebo grubunda 13.0 ay (11.0– 16.4) olarak bulunmuştur. Tamoksifen+Ribociclib grubunda (177) 22.1 ayken Tamoksifen+ Plasebo grubunda 11.0 ay ve nonsteroidal aromataz

inhibitörü +Ribociclib grubunda 27.5 ayken (%95 CI 19.1–ulaşmadı) ve nonsteroidal aromatoz inhibitörü +plasebo grubunda 13.8 ay (12.6–17.4) olarak bulunmuştur. Pre/perimenapozal hasta grubunda da HR pozitif, HER 2 negatif ileri evre MK hastalarda, yönetilebilir güvenlik profili ile Ribociclib+Endokrin tedavi (tamoksifen, anastrozol ve letrozol), sadece endokrin tedaviye göre PSK iyileşme sağlamaktadır sonucuna ulaşılmıştır (24).

Abemaciclib

Abemaciclib endikasyon onayını Şubat 2017' de MONARCH 2 çalışmasıyla HR pozitif, HER2 negatif ileri evre MK hastalarda postmenapozal dönemde başlangıç endokrin tedavisi olarak aromataz inhibitörleri ile kombine olarak ya da endokrin tedaviden sonra progrese olan hastalarda fulvestrant ile kombine olarak kullanılır şeklinde almıştır.

Faz 3, MONARCH 3 çalışmasında, postmenapozal, HR pozitif ve HER 2 negatif, daha önce sistemik tedavi almamış, ileri evre MK hastalar Abemaciclib (150 mg 2x1) + nonsteroidal aromatoz inhibitörü (Anastrozol veya Letrozol) (493 hasta) ve Plasebo+ nonsteroidal aromatoz inhibitörü (Anastrozol veya Letrozol) (165 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. Abemaciclib + nonsteroidal aromatoz inhibitörü kolunda median PSK ulaşılamazken, plasebo+ nonsteroidal aromatoz inhibitörü kolunda 14.7 ay olarak bulunmuştur. Objektif yanıt oranı Abemaciclib kolunda %59, plasebo kolunda %44 olduğu görülmüştür (25).

Faz 3, MONARCH 2 çalışmasında HR pozitif, HER 2 negatif, neoadjuvan veya adjuvan endokrin tedaviyle ilerlemiş ileri evre MK hastalar Abemaciclib (150 mg 2x1) + Fulvestrant (446 hasta) ve Plasebo+Fulvestrant (223 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. Median PSK, Abemaciclib+Fulvestrant grubunda 16.4 ayken, Plasebo+Fulvestrant kolunda 9.3 ay bulunmuştur (26).

Günümüzde Palbociclib, Ribociclib ve Abemaciclib için yapılan çalışmaları değerlendiren bir meta analizde CDK4/6 inhibitörlerinin özellikle HR pozitif, HER 2 negatif ileri evre MK hastalarda endokrin tedaviyle kombine olarak PSK önemli iyileşme edildiği, ilaçların birbirine herhangi bir üstünlüğü olmadığı, eşit etkinlikte olduğu, grade 3-4 yan etki profilinin de benzer olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte Palbociclibte Abemaciclib ile kıyaslandığında ishal riskinin düşük olduğu, yine Palbociclibin Ribociclib ile kıyaslandığında uzamış QTc riskinde azalma mevcuttur. CCNE1 geni Palbociclibe direnç için potansiyel bir biyomarker olabileceği sonucuna varılmıştır (27).

Mammalian Target of Rapamycin Inhibitörleri

HR pozitif hastalıkta sıklıkta endokrin tedaviye direnç gelişmektedir. Direnç mekanizmalarından biri mammalian target of rapamycin(mTOR) sinyal iletim yolu aktive olmasıdır. Bu durumda Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) inhibisyonu yapan Everolimus kullanılmaktadır (28).

Faz 3, BOLERO-2 çalışmasında postmenapozal, HR pozitif ileri evre MK nonsteroidal aromatoz inhibitörü sonrası progresyon görülen, %59'unda visseral hastalık mevcut olan 724 hasta, 2/1 oranında (Everolimus (10 mg/gün) +Eksemestane (25 mg/gün) ve Plasebo +Eksemestane gruplarına randomize edilmiştir. Median PSK Everolimus +Eksemestan grubunda 10.6 ayken, Plasebo +Eksemestan grubunda 4.1 ay bulunmuştur. Everolimus grubunda halsizlik, stomatit, hiperglisemi, pnömonitis en sık görülen yan etkiler olmuştur, Bu çalışmayla metastatik MK hastalarda nonsteroidal aromatoz inhibitörü sonrası progresyon görülen hastalarda Eksemestan+Everolimus ile dual blokajın (steroidal inaktivatör ve mTOR), güvenilir ve klinik olarak etkin olduğu bulunmuştur (29).

Faz 2, Gineco çalışmasında postmenapozal,

nonsteroidal aromatoz inhibitörü kullanımı sonrasında direnç gelişen, HR pozitif, HER2 negatif, ileri evre MK hastalar Tamoksifen+ Everolimus (54 hasta) ve Tamoksifen+Plasebo (57 hasta) gruplarına randomize edilmiştir. Altı aylık klinik fayda oranı Tamoksifen+Everolimus grubunda %61 iken, Tamoksifen grubunda %42, median PSK Tamoksifen grubunda 4.5 ayken Tamoksifen+Everolimus grubunda 8.6 ay bulunmuş ve kombinasyon grubundaki hastalarda %46 progresyon riskinde azalma tespit edilmiştir en önemli yan etkiler Tamoksifen+ Everolimus grubunda yorgunluk, stomatit, raş, anoreksi ve diyare olarak rapor edilmiştir (30).

Fosfotidil İnositol 3 Kinaz İnhibitörleri

PI3K enzimleri hücre çoğalması, hücre ölümü, hücre hareketi ve hücre invazyonu gibi süreçlerde rol alan hücreyel sinyal iletim yolağının elemanlarıdır. Bu enzimler lipid kinazlar olarak fonksiyon gösterir. Tümör baskılayıcı özellikte olan ve PI3K sinyal iletiminin negatif düzenleyicisi PTEN molekülü işlevsiz hale gelince bu sistem hücrede sürekli aktif hale gelir. Pan PI3K inhibitörleri Buparlisib, Pictilisib ve İsoform-spesifik PI3K inhibitörleri Alpelisib, Taselisib mevcuttur (31).

Buparlisib

Faz 3, 29 ülke ve 267 merkezin katıldığı, BELLE 2 çalışmasında aromataz inhibitör kullanımı sonrası progresyon görülen, kemoterapi almış, postmenapozal, HR pozitif, HER 2 negatif ileri evre MK hastalar Buparlisib (100 mg / gün) + Fulvestrant ve Plasebo+ Fulvestrant gruplarına 1:1randomize edilmiştir. Buparlisib+Fulvestrant kollarında median PSK 6.9 ayken, Plasebo+Fulvestrant kolunda 5 ay olarak bulunmuştur. BELLE 2 çalışmasında endokrin dirençli hastalarda PI3K inhibisyonu ile endokrin tedavi kombinasyonunun efektif ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır (31).

SONUÇ

HR pozitif, HER2 negatif, metastatik MK

hastalarda visseral kriz veya endokrin tedavi direnci yoksa östrojen hormonunun reseptörlere bağlanmasını engelleyici ya da östrojen üretimini azaltıcı endokrin tedavi önemlidir. Selektif östrojen reseptör modülatörü tamoksifen hem pre /perimenapozal dönemde hem de postmenapozal dönemde kullanılabilir. Post menapozal dönemde aromatoz inhibitörleri (Anastrozol, Letrozol ve Eksemestane) ve selektif östrojen dowm regülatörü fulvestrant kullanılabilir. Bu tedavi seçenekleri pre/perimenapozal hastada over ablasyonu veya LHRH analogları over supresyonu ile kullanılmalıdır. Endokrin tedavi direncinde veya etkinliği artırmak için CDK 4/6 inhibitörleri (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib), ve mTOR inhibitörü (Everolimus), PI3K (Buparlisib) gibi hedefe yönelik ilaçlarla kombinasyon tedavileri uygulanabilir. Hastalarda progresyonunu engelleyecek, sağkalım süresini uzatırken yaşam kalitesini bozmayacak ve yan etki profili kolay yönetebilir endokrin ve hedefe yönelik tedavilerle ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır ve bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKÇA

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019 Nov;69(6):438-51. PubMed PMID: 31577379. Epub 2019/10/03. eng.
2. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. American journal of clinical pathology. 2005 Jan;123(1):21-7. PubMed PMID: 15762276. Epub 2005/03/15. eng.
3. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Archives of

- pathology & laboratory medicine. 2020 Jan 13. PubMed PMID: 31928354. Epub 2020/01/14. eng.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. PubMed PMID: 21296855. Epub 2011/02/08. eng.
 5. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2019 Oct;20(10):1360-9. PubMed PMID: 31494037. Epub 2019/09/09. eng.
 6. Luqmani YA, Alam-Eldin N. Overcoming Resistance to Endocrine Therapy in Breast Cancer: New Approaches to a Nagging Problem. *Med Princ Pract*. 2016 Jul; 25(Suppl 2): 28–40. PubMed PMID: 26849149. Epub 2016 /02/05. eng.
 7. Harb WA. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer management and research*. 2015; 7:37-46. PubMed PMID: 25653556. Pubmed Central PMCID: PMC4310719. Epub 2015/02/06. eng.
 8. Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2018 Jan 1; 143:515-31. PubMed PMID: 29207335. Epub 2017/12/06. eng.
 9. Noguchi S, Kim HJ, Jesena A, Parmar V, Sato N, Wang HC, et al. Phase 3, open-label, randomized study comparing 3-monthly with monthly goserelin in premenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2016 Sep;23(5):771-9. PubMed PMID: 26350351. Pubmed Central PMCID: PMC4999470. Epub 2015/09/10. eng.
 10. Balam FH, Ahmadi ZS, Ghorbani A. Inhibitory effect of chrysin on estrogen biosynthesis by suppression of enzyme aromatase (CYP19): A systematic review. *Heliyon*. 2020 Mar;6(3): e03557. PubMed PMID: 32181408. Pubmed Central PMCID: PMC7063143. Epub 2020/03/18. eng.
 11. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Jun 12;348(24):2431-42. PubMed PMID: 12802030. Epub 2003/06/13. eng.
 12. Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005 Sep;16(9):1458-62. PubMed PMID: 15946978. Epub 2005/06/11. eng.
 13. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *The oncologist*. 2004;9(5):497-506. PubMed PMID: 15477634. Epub 2004/10/13. eng.
 14. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncology and therapy*. 2017;5(1):17-29. PubMed PMID: 28680952. Pubmed Central PMCID: PMC5488136. Epub 2017/07/07. eng.
 15. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Oct 20;28(30):4594-600. PubMed PMID: 20855825. Epub 2010/09/22. eng.
 16. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Felzl D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Sep 20;27(27):4530-5. PubMed PMID: 19704066. Epub 2009/08/26. eng.
 17. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005. PubMed PMID: 27908454. Epub 2016/12/03. eng.
 18. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. *Genome biology*. 2014;15(6):122. PubMed PMID: 25180339. Pubmed Central PMCID: PMC4097832. Epub 2014/09/03. eng.
 19. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015 Jan;16(1):25-35. PubMed PMID: 25524798. Epub 2014/12/20. eng.
 20. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clinical breast cancer*. 2019 Sep 5. PubMed PMID: 31836434. Epub 2019/12/15. eng.
 21. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA,

- Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016 Apr;17(4):425-39. PubMed PMID: 26947331. Epub 2016/03/08. eng.
22. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2582. PubMed PMID: 30586508. Epub 2018/12/27. eng.
23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018 Aug 20;36(24):2465-72. PubMed PMID: 29860922. Epub 2018/06/05. eng.
24. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018 Jul;19(7):904-15. PubMed PMID: 29804902. Epub 2018/05/29. eng.
25. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Nov 10;35(32):3638-46. PubMed PMID: 28968163. Epub 2017/10/03. eng.
26. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017 Sep 1;35(25):2875-84. PubMed PMID: 28580882. Epub 2017/06/06. eng.
27. Sobhani N, D'Angelo A, Pittacolo M, Roviello G, Miccoli A, Corona SP, et al. Updates on the CDK4/6 Inhibitory Strategy and Combinations in Breast Cancer. *Cells*. 2019 Apr 6;8(4). PubMed PMID: 30959874. Pubmed Central PMCID: PMC6523967. Epub 2019/04/10. eng.
28. Hasskarl J. Everolimus. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2018; 211:101-23. PubMed PMID: 30069763. Epub 2018/08/03. eng.
29. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2012 Feb 9;366(6):520-9. PubMed PMID: 22149876. Pubmed Central PMCID: PMC5705195. Epub 2011/12/14. eng.
30. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Aug 1;30(22):2718-24. PubMed PMID: 22565002. Epub 2012/05/09. eng.
31. Campone M, Im SA, Iwata H, Clemons M, Ito Y, Awada A, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant for postmenopausal, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Overall survival results from BELLE-2. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2018 Nov; 103:147-54. PubMed PMID: 30241001. Epub 2018/09/22. eng.

