

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Aralık 2018, Cilt:9 Sayı:4





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Mustafa ALTINBAS, Prof Dr

Serdar GUNAYDIN, Prof Dr

Associate Editor / Yardımcı Editör

Orhan Eren GUNERTEM, Dr

Editorial Board/ Yayın Kurulu

Berkant OZPOLAT, Prof Dr

Mehmet ILERI, Prof Dr

Fevzi TORAMAN, Prof Dr

Hatice Gul HATIPOGLU, Prof Dr

Bulent OZKURT, Prof Dr

Elvan ISERI, Prof Dr

Zubeyde NUR, Prof Dr

Isil OZKOCAK, Prof Dr

Kanat OZISIK, Prof Dr

Erkan DIKMEN, Prof Dr

Pinar OZISIK, Prof Dr

Mehmet Ali ONUR, Prof Dr

Zeliha Gunnur DIKMEN, Prof Dr

Hakan TUZ, Prof Dr

Tolga Resat AYDOS, Associate Prof

Tayfun IDE, DVM

Berrin GUNAYDIN, Prof Dr

Gokturk FINDIK, Prof Dr

Koray AYDOGDU, Dr

Salih CESUR, Associate Prof

Mehmet GUMUS, Prof Dr

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

General Coordinator / Genel Koordinatör

Cihan SEVİM

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi
DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
dntortadoguyayincilik.com
Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY
Aralık 2018, Cilt: 9, Sayı: 4 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Saygılarımla,
Prof. Dr. Serdar Günaydın
Başeditör

Referanslar

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



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCUSKER, Prof Dr, (USA)

Terrence GOURLAY, Prof Dr, (England)

Youry OSTROVSKY, Prof Dr, (Belarus)

Konstadinos PLESTIS, Prof Dr. (Greece)

Nikos KOSTOMITSOPOULOS, MD, (Greece)

Quirino PIACEVOLI, Prof Dr, (Italy)

Mustafa CIKRIKIOGLU, Prof Dr, (Switzerland)

Ingp KUTSCHKA, Prof Dr, (Germany)

Thomas MODINE, Prof Dr, (France)

Thomas HIRNLE, Prof Dr, (Poland)

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Özlem Gül UTKU (Kırıkkale)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENGİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

İbrahim DOĞAN (Ankara)

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial / Editörden

Single-port thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion.....254

Malign plevral efüzyonlarda tek port torakoskopik plöredez

Muharrem ÖZKAYA

Comparison of metabolic effects of del Nido cardioplegia, blood cardioplegia, and St. Thomas cardioplegia.....260 solutions in adult patients undergoing isolated minimally invasive aortic valve replacement surgery

Minimal invaziv aort kapak replasmanı yapılan erişkin hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu, kan kardiyoplejisi ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun metabolik etkilerinin karşılaştırılması

Ayşe LAFCI, Derya GOKCINAR, Ali Baran BUDAK, Kevin McCusker, Osman DAG, Serdar GUNAYDIN

Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis.....266

Basit ve perforat akut apandisit için temel laboratuvar parametrelerinin tanısal değeri

Cihan BEDEL

Effect of hearing aid on balance.....272

İşitme cihazı kullanımının denge üzerine etkisi

Hasan SAHİN, Hanifi KURTARAN

Evaluation of minimal erythema dose in patients who use dihydropyridinic calcium channel blockers.....277

Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokeri Kullananlarda Minimal Eritem Dozunun Değerlendirilmesi

Serkan DEMIRKAN, Ekin SAVK, Neslihan SENDUR, Goksun KARAMAN, Meltem USLU

Evaluation of physical and mechanical properties of glass carbomer cement under in vitro conditions.....281

Cam karbomer simanın fiziksel ve mekanik özelliklerinin in vitro koşullar altında değerlendirilmesi

Esra Ceren TATLI, Levent OZER

Karotis stentlemede yaş ve peroperatif morbidite ilişkisi.....287

The association between age and peroperative morbidity in carotid stenting cases

Gürdal ORHAN, Ergün DAĞLIOĞLU

Kist hidatik olgularında cerrahi tedavi: 32 hastanın Analizi.....292

Surgical treatment in cyst hydatid cases: Analysis of 32 patients

Faruk PEHLİVANLI, Oktay AYDIN

Mandibulanın kondil ve ramus uzunlukları temporomandibular eklem düzensizliklerinde(TMR).....297 predizpozan faktörler midir? Panoramik radyografi çalışması

Are condylar and ramus heights of mandible predisposing factors for temporomandibular joint disorders(TMD)?

A panoramic radiographical study

Mustafa Ercüment ÖNDER, Gökhan GÜRSES, Hakan TÜZ, Fethi ATIL, Umut TEKİN

Subjektif tinnitusun depresyon, anksiyete ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi.....303

Relationship between subjective tinnitus, depression, anxiety and body mass index

Türkan ACAR

Retrospective analysis of electronic medical records of Syrian immigrants admitted to a training and.....307 research hospital in Turkey

Türkiye'de bir eğitim araştırma hastanesine başvuran Suriyeli göçmenlerin elektronik tıbbi kayıtlarının retrospektif analizi

Ezgi AGADAYI, Emine Ozer KUCUK, Aybuke Demir ALSANCAK, Seval Gonderen CAKMAK, Rabia KAHVECI

INDEX

İÇİNDEKİLER

- Sağlık eğitimi alan erkek öğrencilerin kendi kendine testis muayenesi yapma durumları ve etkileyen faktörler.....313**
The status of testicular self-examination of male students taking health education and the factors affecting
Saime FAYDALI
- The relationship between fibrinogen to albumin ratio and carotid artery disease in patients with carotid.....321**
endarterectomy and patients with non severe carotid artery stenosis
Karotis endarterektomili ve şiddetli olmayan karotis arter darlığı olan hastalarda fibrinojen / albümin oranı ve karotis arter hastalığı arasındaki ilişki.
Kadir Kaan OZSIN, Umut Serhat SANRI, Faruk TOKTAS Senol YAVUZ
- Endovasküler tedavi uygulanan posterior inferior serebellar arter (PICA) anevrizmalarının klinik değerlendirilmesi.....327**
Clinical evaluation of endovascular treatment of posterior inferior cerebellar artery (PICA) aneurysms
Gürdal ORHAN, Ergün DAĞLIOĞLU
- The risk of arrhythmia by calculating with new electrocardiographic parameters in pregnant women with heart failure.....331**
Kalp yetersizliği olan hamile kadınlarda yeni elektrokardiyografik parametreler ile aritmi riskinin hesaplanması
Hakan GOCER, Ozlem Kayacik GUNDAY, Mustafa UNAL
- Postpartum dönemde demir eksikliği anemisi olan hastalarda intravenöz ve oral demir tedavisinin karşılaştırması336**
Comparison of intravenous and oral iron treatment in patients with iron deficiency anemia in postpartum period
Pınar KADİROĞULLARI, Kerem Doğa SEÇKİN, Olgu İçten BAFALI, İbrahim POLAT
- Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: Güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme.....342**
Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: Review in the light of current literature
Çağlar ALP, İrfan KARAHAN, Macit KALÇIK
- Çoklu travma olgusunda multidisipliner yaklaşımın etkinliği: Olgu sunumu348**
Efficiency of multidisciplinary approach in a patient with multitrauma: Case report
Orhan Eren GÜNERTEM, Ali Baran BUDAK, Deniz TİKİCİ, Barış HEKİMOĞLU, Fahri ACAR, Birkan BİRBEN, Naim Boran TÜMER , *Atike Tekeli KUNT, Kanat ÖZİŞİK, Serdar GÜNAYDIN
- Dokuzuncu gebelikte siyam ikizi: Genel anestezi altında sezaryenle doğum351**
Siamese twins at 9th pregnancy: Cesarean delivery under general anesthesia
Berrin GÜNAYDIN, Gamze KILIÇARSLAN, Salih TORUK, Merih BAYRAM, Gökçen EMMEZ, Nil, TOKGÖZ, Ömer KURTİPEK
- Erişkin kistik fibrozis: Olgu sunumu.....353**
Adult cystic fibrosis: A case report
Eylem YILDIRIM, Yavuz Selim İNTEPE, Bülent ÇİFTÇİ
- Kronik alkol kullanımı olan bir hastada kafa travmasını takiben gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjit.....357**
Penicillin-resistant pneumococcal meningitis following a head trauma in a chronic alcoholic patient
Kader ARSLAN, Salih CESUR, Şükran SEVİM, Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ, Çiğdem Ataman HATİPOĞLU, Sami KINIKLI
- Instructions /Yazım Kuralları**

■ Original Article

Single-port thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion

Malign plevral efüzyonlarda tek port torakoskopik plöredes

Muharrem ÖZKAYA

University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Antalya/TURKEY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the efficacy of single-incision thoracoscopic surgery (SITS) talc pleurodesis for malignant pleural effusion.

Material and Methods: We examined the medical records of all consecutive patients with malignant pleural effusion who underwent single port thoracoscopic pleurodesis from 2014 to 2018 at the Health Sciences University Antalya Practice and Research Center. There were 30 males (54.5%) and 25 females (45.4%), ranging in age from 35 to 88 years (mean age: 64.0 years). Pleurodesis was achieved by insufflation of 4g of sterile asbestos-free talc; the chest tube was left in place a minimum of 3 days and was removed when fluid drainage was less than 100 ml/24 h. Patients were discharged the day after chest tube removal and a return visit was scheduled on the 30th post-operative day, for clinical evaluation and for a new chest radiograph. Pleurodesis was regarded as successful if the amount of the fluid on chest radiograph on the 30th post-operative day showed a pleural effusion occupying less than one-fourth of the pleural space.

Results: The main causes of malignant pleural effusion were non-small cell lung carcinoma and breast cancer. Major symptoms were dyspnea, chest pain and radiographic findings of pleural fluid. The effusion was on the right side in 40 patients (72.7%) and on the left side in 15 (27.2%). There was no intraoperative mortality. The postoperative complication rate was 10.9% (6 patients), and included fever in 1.8% (one patient) and chest pain in 9.0% (5 patients) of the patients. Duration of postoperative pleural drainage ranged between 3 and 13 days (mean: 3.36 days). The postoperative hospital stay ranged from 3 to 15 days (mean: 5.6 days). A successful pleurodesis was achieved in 34 of 55 patients (61.8%).

Conclusion: SITS talc pleurodesis is an effective and safe treatment for the management of malignant pleural effusion.

Key Words: malignant; pleural effusion; pleurodesis

Corresponding Author*: Muharrem Özkaya, University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Antalya/TURKEY

E-mail: muharrem.ozkaya@sbu.edu.tr

Received: 9.4.2018 accepted: 16.7.2018

Doi: 10.18663/tjcl.413937

Öz

Amaç: Malign plevral efüzyonda tek port üzerinden yapılan torakoskopik cerrahi (SITS) ile plörodezin etkinliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: 2014 ila 2018 yılları arasında, Sağlık bilimleri Üniversitesi Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde malign plevral efüzyon nedeniyle tek port torakoskopik plöredeze uygulanan hastaların medikal kayıtları tarandı. Hastaların 30'u (%54,5) erkek ve 25'i (%45,4) kadın olup, yaşları 35 ila 88 yaş (ort. 64 yaş) arasında değişmekteydi. Hastalara tek port üzerinden 4 gr asbestsiz steril talk insuflasyonu ile plöredeze yapıldı. En az üç gün süre ile göğüs dreni takılı kalan hastalarda günlük drenaj miktarı 100 ml altına düşmesi ile drenleri çekildi. Drenleri çekilerek taburcu edilen hastalara ameliyat sonrası otuzuncu güne klinik değerlendirme ve son akciğer grafilerini görmek amacıyla poliklinik randevusu verildi. Ameliyat sonrası 30. günde kontrole gelen hastaların çekilen göğüs radyografileri değerlendirilerek, kontrol grafisinde o taraf plevral boşluğun dörtte birini doldurmayan mayisi olan hastalarda plöredeze başarılı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastalarda en sık malign plevral efüzyonu nedeni olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve meme kanseri tespit edildi. En sık gözlenen belirti ve bulgular dispne, göğüs ağrısı ve radyolojik plevral sıvı bulgularıydı. Efüzyon 40 (%72,7) hastada sağ ve 15 (%27,2) hastada sol tarafta gözlemlendi. Hiçbir hastada intraoperatif mortalite gözlenmedi. Postoperatif komplikasyon oranı %10,9 (6 hasta) olup bunlar %1,8 (bir hasta) ile ateş ve %9,0 (5 hasta) göğüs ağrısı olarak belirlendi. Postoperatif drenaj süresi 3 ila 13 gün (ort. 3,36 gün) ve hastanede kalış süresi 3 ila 15 gün (ort. 5,6 gün) arasında değişmekteydi. Toplamda 55 hastanın 34'ünde (%61,8) plöredeze başarısının sağlandığı görüldü.

Sonuç: SITS ile talk plörodezis malign plevral efüzyonların tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: malign; plevral efüzyon; plörodezis

Introduction

The discovery of malignant cells in pleural fluid and/or parietal pleura signifies disseminated or advanced disease and a reduced life expectancy in patients with cancer[1]. Annual incidence of malignant pleural effusion in Europe is estimated to be between 375000 and 400000 per year [2]. Lung cancer is the most common metastatic tumor to the pleura in men and breast cancer in women so that both malignancies together account for 50-65% of all malignant effusions [3].

Observation, therapeutic pleural aspiration, intercostal tube drainage and instillation of sclerosant, thoracoscopy and pleurodesis or placement of an indwelling pleural catheter are the management options for malignant pleural effusions. Current guidelines recommend pleurodesis to prevent the recurrence of effusion in patients with symptomatic malignant pleural effusions [4].

Among sclerosing agents, talc has been shown to have the highest efficacy.

Instead of classical VATS which is performed with three ports, single-incision thoracoscopic surgery (SITS) is becoming increasingly popular and is now preferred procedure in many thoracic surgery centers in the management of pleural effusions [5,6].

The aim of this study was to report the results of a consecutive series of pleurodesis for malignant pleural effusion performed by SITS in our department.

Material and Methods

Medical records of 119 patients who were referred to our Thoracic Surgery Department for suspicion of malignant pleural effusions from 2014 to 2018 at the Health Sciences University Antalya Practice and Research Center were reviewed, with 55 cases fitting for inclusion criteria. Patients were included if they initially had a diagnostic thoracentesis before SITS pleurodesis, if patients were symptomatic or if pleural effusions were recurrent or refractory to medical treatment. Effusions of patients with recent myocardial infarction or cardiac failure, clotting disorders, poor performance status (Karnofsky performance index ≤ 30) or life expectancy less than 2 months, were managed by other than SITS. Management options for these patients included therapeutic pleural aspiration, intercostal tube drainage and pleurodesis. In nine terminally ill patient therapeutic pleural aspirations provided transient relief of symptoms. Four-teen patients with central pulmonary lesion were taught to be with trapped lung were managed by insertion of a tunnelled pleural



catheter. Intercostal chest tube drainage and pleurodesis was the management option for the remaining forty-one patient. Diagnoses of malign pleural effusions were established either preoperatively by cytological examination of thoracentesis fluid (51 patients) or peroperatively by frozen-section (4 patients). There were 30 males (54.5%) and 25 females (45.4%), ranging in age from 35 to 88 years (mean age: 64.0 years). A complete blood count, clotting tests, and routine biochemical tests were performed preoperatively.

A written consent was obtained for the SITS pleural drainage, biopsy and pleurodesis procedure from each patient. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. This study was approved by our Institutional Ethics Committee (2018-143).

SITS was performed either under general anesthesia with a double-lumen endotracheal tube for ipsilateral lung collapse or under local anesthesia, sedation and spontaneous ventilation depending on the patients' performance status. Patients were positioned and draped as for a standard posterolateral thoracotomy. The safest point for thoracentesis was planned preoperatively according to the chest radiograph, tomography or thoracic ultrasound. In most cases, intersection of the midaxillary line and the fifth or sixth intercostal space was the site of thoracentesis and eventually the site of thoracoport entry. After local anesthesia was obtained with 10 ml lidocaine injected in the planned intercostal space; a thoracentesis was performed from the pleural effusion for biochemical, microbiological, and pathological examination. A 10.5-mm single thoracoport was used to enter the thorax after single skin incision. A 10-mm thoracoscope with a 6-mm working channel was used for the procedure. First the pleural effusion was aspirated with a suction catheter. After the aspiration was accomplished, the pleura and the lung were inspected. A simple pleural biopsy with a forceps through the thoracoscope was performed in patients with the unknown primary cancer and those with pleural nodules or any case of pleural abnormality. Additional injection of lidocaine was applied at the site of pleural biopsy required for a diagnostic purpose in patients with sedation. For patients under general anesthesia, the degree of lung expansion was ascertained with sustained positive pressure ventilation. If re-expansion of the lung was not proper, partial lung decortication was performed. Care

was taken in order to aspirate all the pleural fluid in the pleural cavity. If pleural fluid aspiration was satisfactory, pleurodesis was produced by instillation of 4 g of sterile asbestos-free talc (Steritalc, Novatech, France) which was insufflated with a disposable atomizer under direct vision. At the end of the procedure a 32-F single thorax drain was placed through the thoracoport incision. The chest tube was left in place a minimum of 3 days and was removed when fluid drainage was less than 100 ml/24 h. Patients were discharged the day after chest tube removal and a return visit was scheduled on the 30th post-operative day, for clinical evaluation and a new chest radiograph. Pleurodesis was regarded as successful if the amount of the fluid on chest radiograph on the 30th post-operative day showed a pleural effusion occupying less than one-fourth of the pleural space.

Results

Fifty-five consecutive patients who underwent SITS (26 patients under general anesthesia with a double-lumen endotracheal tube and 29 patients under local anesthesia and sedation) talc pleurodesis for symptomatic or recurrent malignant pleural effusions were enrolled in this study. There were 30 males (54.5%) and 25 females (45.4%), ranging in age from 35 to 88 years (mean age: 64.0 years). Dyspnea was the main symptom in patients with malignant pleural effusions, which was observed in 46 patients (83.6%). Of the 55 patients, 34 (61.8%) patients showed successful pleurodesis, while 21 (38.1%) patients showed failed pleurodesis.

There was no intraoperative mortality. The postoperative complication rate was 10.9% (6 patients), and included fever in 1.8% (one patient) and chest pain in 9.0% (5 patients) of the patients. Duration of postoperative pleural drainage ranged between 3 and 13 days (mean: 3.36 days). The postoperative hospital stay ranged from 3 to 15 days (mean: 5.6 days).

Table 1 shows the definitive diagnoses of the patients. 24 (43.6%) patients had lung cancer (22 patients with Non-small Cell lung cancer vs. 2 patients with Small Cell lung cancer). Other cancers included: breast cancer (12 patients), prostate (3 patients), stomach (3 patients), mesothelioma (2 patients), lymphoma (2 patients), colorectal (2 patients), nasopharynx (one patient), cholangiosarcoma (one patient), thyroid (one patient), skin (one patient), pancreas (one patient), ovary (one patient) and undetermined (one patient).

Demographic variables	Total patients n(%)
Age, mean (range)	64.0 years (35 to 88 years)
Gender	
Male	30 (54.5%)
Female	25 (45.4%)
Cancer	
Lung	24 (43.6%)
Non-small Cell	22 (40.0%)
Small Cell	2 (3.6%)
Breast	12 (21.8%)
Prostate	3 (5.4%)
Stomach	3 (5.4%)
Mesothelioma	2 (3.6%)
Lymphoma	2 (3.6%)
Colorectal	2 (3.6%)
Nasopharynx	1 (1.8%)
Cholangiosarcoma	1 (1.8%)
Thyroid	1 (1.8%)
Skin	1 (1.8%)
Pancreas	1 (1.8%)
Ovarian	1 (1.8%)
Undetermined	1 (1.8%)
Total	55 (100%)

Discussion

Median survival following diagnosis of malignant pleural effusions ranges from 3 to 15 months and is dependent on the stage and type of the underlying malignancy [1]. The most effective management of malignant pleural effusions includes complete drainage of the effusion and instillation of a sclerosant to promote pleurodesis and prevent recurrence of the effusion. Treatment options are observation, therapeutic pleural aspiration, intercostal tube drainage and instillation of sclerosant, thoracoscopy and pleurodesis or placement of an indwelling pleural catheter. Current guidelines for malignant pleural effusions recommend

VATS talc poudrage for pleurodesis in patients with good performance status [4].

Sixty-four patients managed by treatment options other than SITS were not included to our study because most of these patients were seen on emergency department or intensive care units with severe dyspnea and the main aim of these procedures were urgent relief of symptoms.

Recent reports also support VATS talc pleurodesis in the aspects of efficacy and safety [7,8]. SITS on the other hand is actually a uniportal VATS. In contrast to conventional three-

port VATS, SITS has the advantages of a single incision, which minimizes the transmission of infection to the incision line and infiltration of the tumor to the skin, subcutaneous tissues, and chest wall in cases of malignant disease such as mesothelioma [6,9]. Reducing the number of access ports allows to avoid multiple skin incisions thus could also decrease the risk of intercostal nerve damage and postoperative chest pain[10].

SITS is not always performed in a patient under general anesthesia with selective intubation but also in a patient under moderate sedation with local anesthesia and spontaneously breathing, which is also named as medical thoracoscopy. By this way SITS can also be performed in patients with poor lung function or those with a high anesthetic risk associated with an open procedure.

Pleurodesis is generally used as a palliative procedure in malignant pleural effusions to prevent recurrent fluid accumulation. Many sclerosing agents have been used to carry out an adhesion in the pleural cavity, including tetracycline hydrochloride and its derivatives (doxycycline, minocycline), bleomycin, quinacrine, sodium hydroxide, silver nitrate and *Corynebacterium parvum*. Talc was found to be the best sclerosant according to the American Thoracic Society and European Respiratory Society Task force consensus statement for the management of malignant pleural effusion [11]. Although there is an uncertainty whether the technique for administering talc affects the outcome, a meta-analysis showed that thoracoscopic insufflation of talc was more effective in achieving non-recurrence of the effusion as compared to bedside instillation of talc slurry through a chest tube [12]. Furthermore in a recent meta-analysis in which twenty trials involving 1,525 patients with malignant pleural effusion were included, the success rate of talc pleurodesis was found to be significantly higher than that of control therapies with similar adverse events. In addition, thoracoscopic talc poudrage was more effective than bedside talc slurry [13]. In our study, we used single port thoracoscopic talc insufflation of in our patients with malignant pleural effusion. Either under local or general anesthesia video thoracoscopic visualization of pleural cavity allows complete aspiration of pleural fluid and eventually dissemination of talc to all dry pleural surfaces. Pleural effusions are more common in old population with several co-morbidities that often preclude the possibility to perform surgery under general anesthesia[14]. Patients with ASA score three or higher were candidates for SITS under



local anesthesia and sedation, in our study. We performed non-intubated SITS in 52.7% (n=29) of our study patients whereas intubated SITS ratio was 47.2 % (n=26). Compared with intubated SITS, the major advantage of non-intubated SITS is its cost-effectiveness for patients with poor tolerance for general anesthesia[15].

Despite less invasive methods, which are, limited in their therapeutic effectiveness as fibrous septa and dense viscous liquid, SITS has the ability to merge pouches, aspirate fibrin debris, and, when necessary, easily perform partial decortication to ensure lung expansion. It was also reported that VATS was found to be a safe, effective, and well-tolerated surgical procedure in patients who have failed to resolve with initial treatment with fibrinolytics [16].

Successful pleurodesis rates ranging between 77-100% has been reported in studies regarding treatment outcomes for patients undergoing VATS talc pleurodesis for malignant pleural effusion [17–25]. In our study 61.8% of patients showed successful pleurodesis. This lower success rate may be related to the one-month follow up time in our study. We accepted procedure as unsuccessful in case of any effusion more than one fourth of the same hemithorax in one-month follow up.

The most common major complications associated with thoroscopic talc poudrage are empyema and acute respiratory failure secondary to infection or re-expansion pulmonary edema [26–28]. In our study, we had a 10.9% postoperative complication rate which included fever in one patient (1.8%) and chest pain in 6 patients (9.0%). None of our patients experienced empyema or acute respiratory failure.

Study Limitations

Our present study was retrospective, and therefore subject to bias. It is also limited in that it was conducted in a single center with a small sample size. Data collection was limited by the completeness of the available patient records.

Conclusion

SITS talc poudrage is a safe and well-tolerated procedure and also has the ability to obtain a diagnosis, drain the effusion and perform a pleurodesis in selected patients with malignant pleural effusion.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695–702.
2. Ried M, Hofmann H-S. The treatment of pleural carcinosis with malignant pleural effusion. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 313–18.
3. Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987; 31: 85–97.
4. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65
5. Berlanga LA, Gigirey O. Uniportal video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax using a single-incision laparoscopic surgery port: A feasible and safe procedure. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2011; 25: 2044–47.
6. Alar T, Ozcelik C. Single-incision thoroscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2013; 27: 4333–36.
7. Basso SMM, Mazza F, Marzano B, Santeufemia DA, Chiara GB, Lumachi F. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoroscopic talc pleurodesis. Preliminary results. *Anticancer Res* 2012; 32: 5131–34.
8. Mineo TC, Sellitri F, Tacconi F, Ambrogi V. Quality of Life and Outcomes after Nonintubated versus Intubated Video-Thoroscopic Pleurodesis for Malignant Pleural Effusion: Comparison by a Case-Matched Study. *J Palliat Med* 2014; 17: 761–68
9. Riker D, Sell R. Ultrasound-guided percutaneous biopsy to diagnose indwelling pleural catheter metastasis. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2012; 19: 165–67.
10. Migliore M. Efficacy and safety of single-trocar technique for minimally invasive surgery of the chest in the treatment of noncomplex pleural disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1618–23.
11. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987–2001.
12. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 doi:10.1002/14651858.CD002916.pub2.
13. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9.

14. Ginsberg RJ. Preoperative assessment of the thoracic surgical patient: a surgeon's viewpoint. In: Pearson G, editor. *Thorac. Surg.*, Churchill Livingstone, NY, USA,; 1995, p. 29–36.
15. Shojaee S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical-in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis* 2015; 7: 339-51
16. Bouros D, Antoniou KM, Chalkiadakis G, Drositis J, Petrakis I, Siafakas N. The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of parapneumonic empyema after the failure of fibrinolytics. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2002; 16: 151–54.
17. Jones GR. Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax* 1969; 24: 69–73
18. Harley HRS. Malignant pleural effusions and their treatment by intercostal talc pleurodesis. *Br J Dis Chest* 1979; 73: 173–77
19. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106 :689–95.
20. Hartman DL, Gaither JM, Kesler K a, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 743-47
21. Yim APC, Chan ATC, Lee TW, Wan IYP, Ho JKS. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1655–58
22. Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. *Chest* 1998; 113: 1007–12
23. Debeljak A, Kecelj P, Triller N et al. Talc pleurodesis: Comparison of talc slurry instillation with thoracoscopic talc insufflation for malignant pleural effusions. *J BUON* 2006; 11: 463–67.
24. Foroulis CN, Kotoulas C, Konstantinou M et al. The management of malignant pleural effusions: talc pleurodesis versus bleomycin pleurodesis. *J BUON* 2001; 6: 397–400.
25. Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A. Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128: 1431–35.
26. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271–76.
27. Arapis K, Caliandro R, Stern JB, Girard P, Debrosse D, Gossot D. Thoracoscopic palliative treatment of malignant pleural effusions: Results in 273 patients. *Surg Endosc Other Interv Tech* 2006; 20: 919–23
28. De Campos JRM, Vargas FS, De Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Light RW. Thoracoscopy talc poudrage: A 15-year experience. *Chest* 2001; 119: 801–6.

■ Original Article

Comparison of metabolic effects of del Nido cardioplegia, blood cardioplegia, and St. Thomas cardioplegia solutions in adult patients undergoing isolated minimally invasive aortic valve replacement surgery

Minimal invaziv aort kapak replasmanı yapılan erişkin hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu, kan kardiyoplejisi ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun metabolik etkilerinin karşılaştırılması

Ayse LAFCI*, Derya GOKCINAR¹, Ali Baran BUDAK², Kevin McCusker³, Osman DAG⁴, Serdar GUNAYDIN²

¹University of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara/TURKEY

²University of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara/TURKEY

³New York Medical College, New York, Department of Cardiothoracic Surgery, USA

⁴Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: Cardiac arrest during cardiopulmonary bypass (CPBP) is achieved using cardioplegia solutions for myocardial protection. There are limited data about the systemic biochemical effects of cardioplegia solutions. This study aimed to compare the biochemical effects of del Nido cardioplegia, blood cardioplegia, and St. Thomas cardioplegia solutions.

Material and Methods: This retrospective study included patients that underwent isolated Aortic valve replacement between 1 August 2017 and 31 July 2018. The medical records of patients reviewed after ethical approval of the protocol. Patients were divided into 3 groups according to the cardioplegia solution used during surgery, as follows: the del Nido cardioplegia group (dNC group); the blood cardioplegia group (BC group); the St. Thomas cardioplegia group (STC group). Perioperative clinical outcomes and laboratory findings were compared between groups.

Results: The study included 26 patients that underwent minimally invasive aortic valve replacement. Fewer patients in the dNC group required inotropic agents than in the other 2 groups, but the difference was not significant ($P = 0.844$). There wasn't a significant difference between the groups in the change in the troponin t level from the preoperative to postoperative period ($P = 0.148$). The difference in the arterial glucose and insulin levels was similar in all 3 groups ($P = 0.372$ and $P = 0.258$, respectively). Thyroid, liver, and renal function were also similar in all 3 groups.

Conclusion: dNC solution is a safe alternative to BC and STC solutions during isolated minimally invasive aortic valve replacement surgery, in terms of myocardial protection and biochemical parameters.

Keywords: Minimally invasive; aortic valve replacement; del Nido cardioplegia solution; blood cardioplegia solution; St. Thomas cardioplegia solution.

ÖZ

Amaç: Kardiyopulmoner baypas (CPBP) sırasında kardiyak arrest, miyokardiyal koruma için kardiyoplejik solüsyonlar kullanılarak sağlanır. Kardiyopleji solüsyonlarının sistemik biyokimyasal etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma, del Nido kardiyopleji, kan kardiyopleji ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonlarının biyokimyasal etkilerini karşılaştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma, 1 Ağustos 2017 – 31 Temmuz 2018 tarihleri arasında minimal invaziv aort kapak replasmanı yapılan hastaları içermektedir. Etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirildi. Hastalar ameliyat sırasında kullanılan kardiyoplejiye göre 3 gruba ayrıldı: del Nido cardioplegia grubu (dNC grubu); kan kardiyopleji grubu (BC grubu); St Thomas kardiyopleji grubu (STC grubu). Perioperatif klinik sonuçlar ve laboratuvar bulguları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya minimal invaziv aort kapak replasmanı yapılan 26 hasta dahil edildi. dNC grubundaki hastalar, diğer 2 gruptan daha az inotropik ajan gerektirdi, ancak fark anlamlı değildi ($P = 0.844$). Preoperatif ve postoperatif troponin t düzeyi değişikliklerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P = 0.148$). Arteriyel glukoz ve insülin düzeylerindeki fark 3 grubun hepsinde benzerdi (sırasıyla $P = 0.372$ ve $P = 0.258$). Tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonları da 3 grupta benzerdi.

Sonuç: dNC solüsyonu, minimal invaziv aort kapak replasmanı ameliyatında miyokardiyal koruma ve biyokimyasal parametreler açısından kan kardiyopleji ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonlarına güvenli bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Minimal invaziv; aort kapak replasmanı; del Nido kardiyopleji solüsyonu; kan kardiyopleji solüsyonu; St. Thomas kardiyopleji solüsyonu.

Introduction

Use of cardiopulmonary bypass (CPBP) and elective cardiac arrest during open cardiac surgery offers surgeons a blood-free surgical field. During aortic cross-clamping, however, myocardial injury of varying extent can occur, but can be prevented via appropriate protective techniques. All cardioplegia methods are used for cardioprotective purposes. Cardioplegia solutions contain various chemical agents that rapidly arrest the heart at diastole. Many myocardial protection methods are used in adults, especially St. Thomas cardioplegia (STC) solution and blood cardioplegia (BC) [1-3]. del Nido cardioplegic (dNC) solution, which has been used in recent years, is increasing in popularity for use in adult patients. dNC solution differs from other cardioplegia solutions, as it is not only non-glucose-based and calcium free, but is also inexpensive and usually administered as a single dose [4,5].

Regarding the cardioprotective effects of dNC solution in pediatric patients, it increases tolerance to an elevated intracellular calcium level that causes irreversible myocyte injury [6]. In adults, dNC solution was suggested to distribute to the myocardium uniformly, providing adequate protection with a single dose [7-9]. When used during mitral and aortic valve surgery (as a non-glucose-based solution), dNC solution improves intraoperative blood glucose control and decreases the need for insulin [10]. Despite these reports, data on the effects of cardioplegia solutions on the blood insulin level are limited. Use of dNC solution in adults is not as common as in pediatric patients and therefore, little is known about its metabolic and biochemical effects in adults, especially on thyroid, liver, and kidney function. As such, the present study

aimed to compare the biochemical and metabolic effects of dNC, BC, and STC, solutions in adults.

Material and Methods

This retrospective cohort study included patients that underwent minimal invasive aortic valve replacement and received dNC, BC, or STC solution between 1 August 2017 and 31 July 2018 at tertiary care hospital. Patients with unavailable or incomplete data were excluded.

Patients were divided into 3 groups according to the cardioplegia solution used during surgery, as follows: the dNC group; the BC group; the STC group. The premedication and anesthesia protocols were the same in all 3 these groups: All patients received oral diazepam 5 mg 8 h before surgery and intramuscular morphine 0.1 mg kg⁻¹ 30 min before surgery. ECG leads II and V, pulse oximetry, bispectral index, and invasive arterial blood pressure were used to monitor the patients. Orotracheal intubation was performed following induction of anesthesia via midazolam 0.04 mg kg⁻¹, fentanyl 10 µg kg⁻¹, propofol 1 mg kg⁻¹, and rocuronium 0.5 mg kg⁻¹. Anesthesia was maintained using sevoflurane 0.5%-2% and a mixture of 50% oxygen and 50% air. Rocuronium and fentanyl were administered as intravenous bolus every 45 min.

All patients underwent standard surgery. CPBP was performed using a roller pump with a non-pulsatile flow of 2.4 L m⁻² min⁻¹. Patients received heparin 300 IU kg⁻¹ to ensure an activated clotting time >400 s. Systemic hypothermia during CPBP was provided at 30-32 °C. Following placement of aortic cross-clamp, cardiac arrest was achieved via antegrade administration of dNC, BC, or STC solution, all of which were routinely used at our



clinic. The composition of each cardioplegia solution is shown in Table 1. dNC solution [4] and BC solution [4] were prepared at our hospital, whereas the STC solution used was as a ready-to-use preparation (Plegisol® 1000 mL; Pfizer, New York, US). In patients in which the duration of cross-clamping did not exceed 120 min dNC solution was administered as a single dose. BC and STC solutions were administered every 20 min. Patients were warmed to 37 °C following removal of cross-clamp.

Table 1: The composition of dNC, BC, and STC solutions

	dNC	BC	STC
Formulation	Plasma-Lyte A	Mixed 4:1 BC	
Total volume	1000 mL	1000 mL	1000 mL
Additive			
Mannitol	3.26 g	10 g	
K+	26 mEq	46 mEq	16 mmol L ⁻¹
Mg ²⁺	2 g	2.5 g	16 mmol L ⁻¹
Lidocaine	130 mg	40 mg	
NaHCO ₃ ⁻	13 mEq	1 mEq	
Na+			110 mmol L ⁻¹
Ca ²⁺			1.2 mmol L ⁻¹

Age, gender, body mass index (BMI), New York Heart Association (NYHA) classification, Euroscore II, the preoperative ejection fraction, comorbidities, and smoking status were obtained from the patients' medical records and anesthesia forms. CPBP time and cross-clamp time, and any ventricular fibrillation during the intraoperative period were recorded. Perioperative use of positive inotropic agents, insulin infusion, erythrocyte suspension (RBC), platelet suspension, and fresh frozen plasma (FFP) was recorded. The troponin T level before and after aortic cross-clamping was recorded. Preoperative and postoperative hematocrit values were also recorded. In addition, the plasma glucose, potassium, urea, creatinine, AST, ALT, LDH, insulin, TSH, T3, and T4 levels were recorded at the pre- and post-surgery. The need for an intra-aortic balloon pump (IABP) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) was noted. The number re-exploration for bleeding in each patient was recorded. The study protocol was approved by the Hospital Ethics Committee.

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows v.20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). A two-sided P value ≤0.05 was considered statistically significant. The normality of each continuous variable was determined using the Shapiro-Wilk test. Variance homogeneity between groups was determined using the Levene test. Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables between groups and the results are shown as median (range). Pearson's chi-square test was used to compare categorical variables between groups and the results are shown as frequency (percentage).

Results

In total, 26 patients were analyzed: 9 in the dNC group, 8 in

the BC group, and 9 in the STC group. Baseline characteristics of the patients are presented in Table 2. There weren't any differences in age, gender, BMI, NYHA class, Euroscore II, comorbidity, smoking status, or the left ventricular ejection fraction between the groups (Table 2).

Table 2: Patient characteristics

	dNC Group (n = 9)	BC Group (n = 8)	STC Group (n = 9)	P
Mean age, years (range)	66 (57-71)	64.5 (45-71)	62 (52-70)	0.675a
Male, n (%)	5 (56)	6 (75)	7 (78)	0.542b
Female, n (%)	4 (44)	2 (25)	2 (22)	
Mean BMI, kg m ⁻² (range)	2 (1.64-2)	2 (1.77-2)	1.9(1.6-2.03)	0.274a
NYHA class, n (%)				
I	1 (11)	1 (12)	0 (0)	0.860b
II	6 (67)	5 (63)	6 (67)	
III	2 (22)	2 (25)	3 (33)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Arterial hypertension, n (%)	6 (67)	7 (88)	6 (67)	0.543b
Dyslipidemia, n (%)	6 (67)	4 (50)	5 (56)	0.543b
Diabetes mellitus, n (%)	3 (33)	5 (63)	4 (44)	0.480b
History of atrial fibrillation, n (%)	2 (22)	2 (25)	1 (11)	0.739b
Chronic pulmonary disease, n (%)	4 (44)	2 (25)	3 (33)	0.699b
Peripheral vascular disease, n (%)	8 (89)	8 (100)	8 (89)	0.618b
Chronic kidney disease, n (%)	3 (33)	1 (13)	1 (11)	0.413b
Smoking, n (%)	5 (56)	4 (50)	5 (56)	0.966b
Left ventricular ejection fraction, n (%)				
<30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.355b
30-50	6 (67)	7 (88)	5 (56)	
>50	3 (33)	1 (12)	4 (44)	
Euroscore II, (range)	2 (0.62, 8.05)	1.82 (1, 10)	1.79(0.84,5.08)	0.975a
Note: Pa: Obtained via the Kruskal-Wallis test; Pb: Obtained via Pearson's chi-square test. Values are displayed as median (range) or number (%).				

Perioperative clinical data according to group are shown in Table 3. Median CPBP time was 99 min in the dNC group (range: 55-132 min), 101.5 min (range: 76-130 min) in the BC group, and 98 min (range: 63-106 min) in the STC group; the difference between groups was not significant (P = 0.479). Median aortic cross-clamp time was shorter in the dNC group than in the BC and STC groups, but not significantly (P = 0.931). Only 1 (11%) patient in the dNC group developed ventricular fibrillation after removal of the aortic cross-clamp, versus 4 (50%) in the BC group and 6 (67%) in the STC group. Fewer patients in the dNC group required inotropic agents than in the BC and STC groups, but the difference was not significant (P = 0.844). The number of perioperative RBC, platelet, and FFP transfusions was similar in all 3 groups (P = 0.433, P = 0.403, and P = 0.423, respectively).

Table 3: Patient perioperative clinical data

	dNCGroup (n = 9)	BC Group (n = 8)	STCGroup (n = 9)	P value
Cardiopulmonary bypass time, min	99 (55-132)	101.5 (76-130)	98 (63-106)	0.479a
Aortic cross-clamp time, min	82 (46-113)	84.5 (47-135)	87 (44-120)	0.931a
Ventricular fibrillation, n (%)	1 (11)	4 (50)	6 (67)	0.051b
Length of ICU stay, h	66 (50-85)	64 (48-80)	56 (48-84)	0.682a
Need of inotropic agents, h	10 (0-48)	24 (0-45)	24 (0-48)	0.844a
Need for intravenous insulin, n (%)	8(89)	7(88)	7(78)	0.779b
Re-exploration for bleeding, n (%)	1(11)	2(25)	2(22)	0.739b
Intra-aortic balloon pump, n (%)	1(11)	0(0)	0(0)	-
ECMO, n (%)	0/9	0/8	0/9	-
RBC transfusions	4 (0, 10)	4 (2, 6)	6 (2, 9)	0.433a
Platelet transfusions	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 3)	0.403a
FFP transfusions	8 (0, 16)	6.5 (3, 13)	6 (3, 14)	0.423a

Note: Pa: Obtained via the Kruskal-Wallis test; Pb: Obtained via Pearson's chi-square test.
Values are displayed as median (range) or number (%).

There wasn't a significant difference between the groups in the change in the troponin T level from before to after aortic cross-clamping ($P = 0.148$). The difference between preoperative and postoperative arterial blood glucose and insulin levels was similar in all the groups ($P = 0.372$ and $P = 0.258$, respectively). In addition, preoperative-postoperative change in thyroid, liver, and kidney function did not differ significantly between the groups ($P < 0.05$), although the decrease in the glomerular filtration rate was greater in the STC group (Table 4).

Discussion

The present findings show that dNC solution is as safe as BC and STC solutions in adult patients undergoing minimally invasive aorticvalvreplacement. To the best of our knowledge the present study is the first to compare the effects of these 3 cardioplegia solutions on myocardial protection and biochemical parameters in adults. Mishra et al., [1] studied adult patients undergoing open heart surgery and reported that dNC solution provides better myocardial protection than STC solution. They also reported that the left ventricular ejection fraction decreased from $53.80\% \pm 9.60\%$ preoperatively to $52.00\% \pm 10.41\%$ postoperatively in their STC group, whereas it increased from $50.00\% \pm 12.86\%$ preoperatively to $51.25\% \pm 11.02\%$ preoperatively in their dNC group, which is a significant difference ($P < 0.05$). Yerebakan et al. [8] reported that the myocardial protective effect of dNC and BC solutions was similar. Their patients were high-risk CABG patients and they did not observe any negative inotropic effects associated with dNC solution. Moreover, they noted that dNC solution was more effective than BC solution in terms of

eliminating contractions and elevating intracellular calcium in isolated aged cardiomyocytes during ischemic arrest. This effect was posited to be due to the high potassium concentration and lidocaine in dNC solution [5].

Studies that compared dNC and BC solutions reported that they offer similar myocardial protection [6,12] or that dNC solution provides greater myocardial protection [9]. Kim et al. [9] studied patients undergoing open heart surgery, reporting that spontaneous defibrillation occurred in 94.9% of patients administered dNC solution, versus in 30.8% of those administered BC solution. In addition, the incidence of postoperative atrial fibrillation in their study was 35.9% and 30.8% in the dNC and BC groups, respectively—not a significant difference ($P = 0.804$). In the present study, 11% of patients in the dNC group had had ventricular fibrillation, as compared to 50% and 67% in the BC and STC groups, respectively. Furthermore, the need for inotropic agents was 50% lower in the dNC group than in the BC and STC groups. The lower incidence of ventricular fibrillation and need for inotropic agents in the present study's dNC group might have been due to dNC solution's more robust myocardial protection.

Single-dose administration of dNC solution appears to be advantageous in terms of aortic cross-clamp time, yet there may be delays due to other factors prolonging the duration of surgery. Some studies reported that aortic cross-clamp time was shorter in patients receiving dNC solution than in those receiving other conventional cardioplegic solutions [1, 2]. In contrast, a recent study showed that dNC solution did not decrease aortic cross-clamp time [12].

Charette et al. [13] compared dextrose-based cardioplegic solution (5% dextrose in water) to dNC solution in a 2011 study that included 34 pediatric patients undergoing congenital heart surgery. The mean blood glucose level was 314.12 ± 102.92 mg dL⁻¹ and 209.65 ± 61.48 mg dL⁻¹ in the dextrose-based and dNC groups, respectively, and the difference was significant. Similarly, a study that compared dNC solution and modified Buckberg cardioplegia solution reported that dNC solution provided better blood glucose regulation due to the fact that Buckberg cardioplegia solution contains dextrose and dNC solution does not [7].

Micketal. [10] observed a significant difference in the intraoperative blood glucose level between adult patients undergoing aortic valve surgery that received Buckberg cardioplegia solution (240 ± 41 mg dL⁻¹) and dNC solution (170 ± 31 mg dL⁻¹) ($P < 0.0001$). The researchers also noted that in patients undergoing mitral valve surgery the blood glucose level was significantly higher and more patients required insulin in the Buckberg cardioplegia group than in the dNC group. Another study observed that there wasn't a significant difference in the intraoperative and postoperative blood glucose levels in adult patients undergoing minimal invasive aortic valve surgery that received dNC solution versus Ringer lactate-based BC solution [12]. In the present study none



Table 4: Preoperative-postoperative change in laboratory findings, according to group

		Hemoglobin (gL-1)	P-value	Hematocrit (%)	P-value	Glucose (mgdL-1)	P-value
dNC Group (n = 9)	Pre	13.2(8.8-16)	0.421	39.3 (25.6-45)	0.304	125 (95-180)	0.372
	Post	9.2(8.7-13)		27.4 (25.6-38)		187 (128-259)	
	Change	-3.3 (-6--0.1)		-9.5 (-16-0)		42 (-11-110)	
BC Group (n = 8)	Pre	13.6 (12-15.3)		41 (36-43)		156.5 (93-230)	
	Post	9.45 (8-11)		27.45 (25-32)		195 (103-221)	
	Change	-4 (-6--1)		-14.3 (-16--4)		33.5 (-19-97)	
STC Group (n = 9)	Pre	13.4 (8.9-15.3)		39.2 (25.9-44)		132 (96-246)	
	Post	8.8 (8-9.5)		25.5 (23.2-27.6)		177 (132-316)	
	Change	-3.9 (-7--0.2)		-12.3 (-20.2--0.9)		47 (-20-134)	
		Insulin (µU mL-1)		Troponin T (ngmL-1)		LDH (UL-1)	
dNC Group (n = 9)	Pre	3.04 (1.27-156)	0.258	0.06 (0-0.18)	0.148	224 (172-408)	0.570
	Post	21 (7.33-87)		2.13 (0-9.27)		415 (182-858)	
	Change	15.97 (-69-44.98)		2.07 (0-9.11)		193 (10-522)	
BC Group (n = 8)	Pre	4.5 (2-171)		0 (0-4)		190.5 (151-513)	
	Post	36.07 (18-62)		1.02 (0-4)		417.5 (219-686)	
	Change	29.5 (-109-40)		0.5 (0-2.07)		202.5 (-172-493)	
STC Group (n = 9)	Pre	8 (1.39-167.2)		0.09 (0-0.25)		186 (114-272)	
	Post	21.52 (5.25-90.91)		0.36 (0.09-1.04)		290 (224-487)	
	Change	13.87 (-124.47-84.1)		0.32 (0.02-1)		133 (-48-261)	
		TSH (µIU mL-1)		T3 (ngdL-1)		T4 (pgmL-1)	
dNC Group (n = 9)	Pre	1 (0-3.42)	0.679	3 (2.4-3.72)	0.218	1 (0.91-1.5)	0.665
	Post	0.11 (0-0.95)		2.76 (1.47-3)		1.21 (0.83-2)	
	Change	-0.95 (-2.98-0)		-0.57 (-2.25-0.43)		0 (-0.09-1)	
BC Group (n = 8)	Pre	1.38 (0-4)		3.48 (3-4)		1 (0.97-1.65)	
	Post	0.27 (0-4)		2.57 (2-3)		1.14 (1-2)	
	Change	-0.5 (-3.43-1)		-1 (-2-0)		0 (-0.28-1)	
STC Group (n = 9)	Pre	1.12 (0.84-1.78)		3.32 (2.86-4)		0.91 (0.78-1.05)	
	Post	0.34 (0-1.39)		2.69 (1.99-3)		1.15 (0.79-1.58)	
	Change	-0.96 (-1.11--0.39)		-0.84 (-1.21--0.17)		0.37 (-0.12-0.53)	
		AST (UL-1)		ALT (UL-1)		Potassium (mmolL-1)	
dNC Group (n = 9)	Pre	17 (12-106)	0.814	15 (7-70)	0.558	4.03 (3.9-4.95)	0.077
	Post	60 (43-150)		20 (10-148)		4 (3-4.33)	
	Change	41 (-29-110)		3 (-9-78)		0 (-1-0.4)	
BC Group (n = 8)	Pre	19.5 (11-46)		18.5 (7-45)		4 (3-5)	
	Post	39.5 (19-187)		22 (11-50)		4 (3-4.52)	
	Change	23.5 (-10-172)		4 (-13-25)		0 (-1-0.54)	
STC Group (n = 9)	Pre	19 (17-60)		22 (13-43)		4.08 (3.53-4.5)	
	Post	61 (12-222)		31 (16-53)		4.27 (4-5.66)	
	Change	30 (-8-204)		7 (-4-36)		0.21 (-0.3-1.39)	
		Urea (mgdL-1)		Creatinine (mgdL-1)		GFR	
dNC Group (n = 9)	Pre	38 (27-76)	0.067	1 (0.73-1.88)	0.111	70 (28.46-78)	0.047
	Post	50 (29-102)		1 (0.8-2.52)		70 (20.29-81)	
	Change	11 (2-47)		0 (-0.14-1)		-3 (-31-10)	
BC Group (n = 8)	Pre	40.5 (27-63)		1 (1-2)		80 (43-89)	
	Post	46 (30-59)		1 (0.97-2)		76.5 (45-99)	
	Change	2.5 (-13-19)		0 (-0.11-0.22)		-1.5 (-13-10)	
STC Group (n = 9)	Pre	38 (32-67)		1.02 (0.74-1.45)		80 (51.75-89)	
	Post	58 (36-88)		1.25 (0.77-1.87)		59 (38.59-85)	
	Change	21 (-7-41)		0.11 (-0.08-0.42)		-15.78 (-31.82-10)	

Note: Data are shown as median (range) for continuous variables. P values were obtained via the Kruskal-Wallis test, which was performed to compare change in the corresponding variables between groups.

of the 3 cardioplegia solutions used contained dextrose and the 3 groups did not differ significantly in preoperative-postoperative change in the blood glucose level. The need for insulin infusion and preoperative-postoperative blood insulin level change were also similar in the 3 groups. Based on the present findings, we think that peaks in the blood glucose level can be prevented and that blood glucose regulation can be established if dextrose-based cardioplegia solutions are not used.

In pediatric patients undergoing CPBP during elective repair of congenital heart defects T3, T4, and TSH levels were lower post surgery than presurgery [14]. Similarly, T3, T4, and TSH levels were lower postoperatively than preoperatively in all 3 of the present study's groups, but not significantly. An earlier study reported that the plasma ALT, AST, and LDH levels were similar in patients that underwent open heart surgery for valve replacement that received STC solution versus and warm BC solution [15]. In the present study patients in all 3 groups had elevated ALT, AST, and LDH levels at the postoperative period.

Renal injury varying in degree can develop secondary to such factors as hypothermia, inflammatory response, and decreased renal perfusion during CPBP [17]. Kim et al.[9] reported that the incidence of acute renal failure (10.3%) during the early postoperative period in adult patients that underwent open heart surgery was similar in those that received dNC solution and BC solution. In the present study urea and creatinine were higher postoperatively than preoperatively in all 3 groups, and did differ significantly between groups. In addition, the decrease in the GFR was significantly greater in the present study's STC group than in the dNC and BC groups ($P < 0.05$).

dNC solution is less expensive and more cost effective than BC and STC solutions, because unlike BC and STC solutions, which are repeatedly administered every 20 min, dNC solution is used as a single dose when aortic cross-clamp time does not exceed 120 min [12].

The present study has some limitations; its retrospective design and small sample size.

Conclusion

dNC solution provides effective myocardial protection comparable to that of BC and STC solutions, with similar effects on blood biochemical parameters in adult patients undergoing isolated minimally invasive aortic valve replacement surgery.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CKR et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution – two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochirurgia i Torako-chirurgia Pol* 2016; 13: 295–99.
2. Pourmoghadam KK, Ruzmetov M, O'Brien MC et al. Comparing del Nido and Conventional Cardioplegia in Infants and Neonates in Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 1550-56
3. Faber MM, Noordzij PG, Hennink S et al. Comparison of Warm Blood Cardioplegia Delivery With or Without the Use of a Roller Pump. *J Extra Corpor Technol* 2015; 47: 209-16.
4. Matte GS, del Nido PJ. History and Use of del Nido Cardioplegia Solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol* 2012; 44: 98-103.
5. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 762-70.
6. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H et al. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg* 2014; 29: 445-49.
7. Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. Use of del Nido Cardioplegia for Adult Cardiac Surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion Implications. *J Extra Corpor Technol* 2014; 46: 317-23.
8. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M et al. Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 141
9. Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, Ahn H, Hwang HY. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. *J Thorac Dis* 2016; 8: 2004-10.
10. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 626-34.
11. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398-402.
12. Vistarini N, Laliberté E, Beauchamp P et al. Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion* 2017; 32: 112-17.
13. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion* 2012; 27: 98-103.
14. Ririe DG, Butterworth JF, Hines M, Hammon JW Jr, Zaloga GP. Effects of cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest on the thyroid axis during and after repair of congenital heart defects: preservation by deep hypothermia? *Anesth Analg* 1998; 87: 543-48.
15. Yuan SM. A generalized consideration of myocardial preservation with cold crystalloid versus warm blood cardioplegia in heart valve replacement. *Kaohsiung J Med Sci* 1998; 14: 266-73.
16. Matata BM, Scawn N, Morgan M et al. A Single-Center Randomized Trial of Intraoperative Zero-Balanced Ultrafiltration During Cardiopulmonary Bypass for Patients With Impaired Kidney Function Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 1236-47.
17. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.

■ Original Article

Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis

Basit ve perforate akut apandisit için temel laboratuvar parametrelerinin tanısal değeri

Cihan BEDEL

University of Health Sciences, Antalya Training And Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya/TURKEY

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to investigate the efficacy of simple laboratory parameters including neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), leukocyte count (WCC), C-reactive protein (CRP) and red cell distribution width (RDW) values in both diagnosing simple appendicitis and predicting complicated appendicitis.

Material and Methods: A database of 413 patients who underwent surgery was appreciated. Based on postoperative histopathological examination, the patients were divided into two groups: negative appendectomy (G1) and positive appendectomy (G2). Patients in the positive appendectomy group were further divided into two subgroups: simple appendicitis (G2a) and complicated (gangrenous and perforated) appendicitis (G2b).

Results: WCC and NLR were significant parameters for the diagnosis of acute appendicitis. Cut-off values were 11950/mm³ for WCC (sensitivity: 71.7%; specificity: 50%; OR: 2.53) and 3.7 for NLR (sensitivity: 75.1%; specificity: 42.8%; OR: 2.25). WCC, CRP and NLR were independent variables for the diagnosis of complicated appendicitis. Cut-off values were 14450/mm³ for WCC (sensitivity: 66.7%; specificity: 59%; OR: 2.87), 25.5 mg/dl for CRP (sensitivity: 63.8%; specificity: 58.2%; OR: 2.47) and 6.94 for NLR (sensitivity: 61.1%; specificity: 61%; OR: 2.51).

Conclusion: As a result, preoperative NLR is a useful parameter to aid in the diagnosis of acute appendicitis and differentiate between simple and complicated appendicitis and can be used as an adjunct to the clinical examination.

Keywords: Appendicitis; neutrophil-to-lymphocyte ratio; laboratory parameters

Corresponding author*: Cihan BEDEL, University of Health Sciences, Antalya Training And Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya/TURKEY
E-Mail: cihanbedel@hotmail.com

Received : 09.02.2018 Accepted: 28.05.2018

Doi: 10.18663/tjcl.392577

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lökosit sayısı (WCC), C-reaktif protein (CRP) ve kırmızı kan hücre dağılım genişliği (RDW) gibi değerleri içeren basit laboratuvar parametrelerinin basit apandisit ve komplike apandisit tanısı koyma etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ameliyat edilen 413 hastanın postoperatif histopatolojik incelemesine göre hastalar negatif apendektomi (G1) ve pozitif apendektomi (G2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Pozitif apendektomi grubundaki hastalar, basit apandisit (G2a) ve komplike (gangrenöz ve perforate) apandisit (G2b) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı.

Bulgular: WCC ve NLR akut apandisit tanısında önemli parametrelerdir. Cut-off değerleri WCC için 11950 / mm³ (duyarlılık:% 71.7, özgüllük:% 50; OR: 2.53) ve NLR için 3.7 (duyarlılık:% 75.1, özgüllük:% 42.8; OR: 2.25) bulundu. WCC, CRP ve NLR komplike apandisit tanısında bağımsız değişkenlerdi. Cut-off değerleri WCC için 14450 / mm³ (duyarlılık:% 66.7, özgüllük:% 59; OR: 2.87), CRP için 25.5 mg / dl (duyarlılık:% 63.8; özgüllük:% 58.2; OR: 2.47) ve 6.94 NLR (duyarlılık:% 61.1, özgüllük:% 61; OR: 2.51).

Sonuç: Sonuç olarak preoperatif NLR, akut apandisit tanısında, basit ve komplike apandisitleri ayırt etmede yararlı bir parametredir ve klinik muayene için yardımcı olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Apandisit; nötrofil-lenfosit oranı; laboratuvar parametreleri

Introduction

Acute appendicitis (AA) is one of the most common causes of acute abdomen. The lifetime incident of this disease is approximately 7%, with perforation rates of 17-20% [1]. Generally the mortality risk is less than 1%, but in elderly risk rise to 50% among [2,3]. This presence has some well-known signs and symptoms, like increased leukocyte count and right lower quadrant pain. However, these predictors are not fixed and their precision is debatable.

Complicated AA (perforation, gangrenous appendicitis, intraabdominal abscess, plastron formation and generalized peritonitis) may be perceived in 20 to 30% of all appendicitis patients. It is related with increased risk of morbidity and mortality. Complicated appendicitis is associated with increased rate of wound infection, intraabdominal abscess and postoperative ileus [4]. Due to these serious problems, early diagnosis of appendicitis is essential in order to prevent these complications.

The aim of the present study was to evaluate the predictive value of simple laboratory parameters including WCC, NLR, RDW and CRP in the diagnosis of acute appendicitis and its complications.

Material and Methods

The current retrospective study was approved by local ethical committee and all procedures were performed according to Helsinki declaration. Records of patients who underwent open or laparoscopic appendectomy between January 2017 and December 2017 were reviewed. All of 413 patients aged ≥ 18 years with clinically suspected AA admitted to the emergency department with abdominal pain and nausea who underwent

urgent laparotomy or laparoscopy and were pre-diagnosed with acute appendicitis. Patients with incomplete medical records, known hematological disease, allergic disease, malignant or inflammatory disease or receiving drugs that can affect hematological parameters were excluded from the study. Patients' ages, genders, laboratory results (including neutrophil-to-lymphocyte ratio from total blood count), and intraoperative findings were collected.

Blood tests were conducted within 1 hour of the patient's application for emergency services. The clinical diagnosis of AA was established preoperatively by means of clinical history, physical examination, traditional laboratory tests, and in some patients, by imaging studies like ultrasonography.

Totally, the data of 413 patients were analyzed. Pathology reports were used to define whether the appendix was inflamed or normal. According to pathology reports, patients were grouped into two as negative appendectomy (G1) and positive appendectomy (G2) groups. For subgroup analysis, G2 was divided into two as non-complicated (G2a) and (G2b) complicated appendicitis according to the intraoperative findings. Complicated appendicitis was defined as gangrenous and/or perforated appendicitis.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using the Statistical Package for the Social Sciences 18.0 program (SPSS Inc.; Chicago, USA). In univariate analysis, normally distributed continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and compared using t-test. Variables not normally distributed were expressed as median (range) and compared using Mann-Whitney U test. Nominal data were expressed as case numbers



and percentages, and were compared using Fisher’s exact test. Logistic regression analysis was performed as multivariate analysis on parameters with significant differences observed in univariate analysis. Diagnostic accuracy was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Appropriate cut-off values were identified, and sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio were calculated for parameters with an area under the curve (AUC) of above 0.600. All tests were two-sided. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The data of 413 patients were analyzed. The mean age of the analyzed group was 33.92 ± 14.2 and 66.2% of the patients were male. There were 28 patients in G1 and 385 patients in G2. In subgroups, there were 313 patients in G2a and 72 patients in G2b.

Negative laparotomy was more common in females. WCC and NLR values were significantly different between Groups 1 and 2 in univariate analyses. These parameters were independent variables for the diagnosis of AA in multivariate logistic regression analysis. Comparison between Groups 1 and 2 is detailed in Table 1. In ROC curve analyses of these independent variables, AUC was above 0.600 for WCC and NLR (Figure 1). Proposed cut-off values and performance characteristics for these variables are shown in Table 2. Each parameter considered (WCC, NLR and CRP) were significantly different between patients with complicated and non-complicated appendicitis. Each parameter was an independent variable for recognition of complicated appendicitis in multivariate logistic regression analysis. Comparison of groups is detailed in Table 3. In ROC curve analyses of these independent variables, AUC above 0.600 was found in WCC, CRP and NLR (Figure 2). Proposed cut-off values and performance characteristics for these variables are shown in Table 4.

Table 1. Comparison of the two groups

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis			ROC curve analysis		
	Group 1	Group 2	p	OR	95% CI (min-max)	p	AUC	95%CI (min-max)	p
Number of cases	28	385							
Age (years)†	30(18-79)	30(18-89)	0.47						
Gender (n)		0.74							
Male (%)	13(46.4%)	244(63.4%)							
Female (%)	15(53.6%)	141(36.6%)							
WCC($\times 10^3/\text{mm}^3$)‡	12.3 ± 4.5	14.4 ± 4.5	0.016	1.05	0.94-1.17	0.016	0.639	0.531-0.748	0.014
NLR†	4.9 ± 3.1	8.2 ± 6.8	0.005	1.15	1.00-1.32	0.014	0.665	0.561-0.77	0.004
RDW (%)	13.7 ± 1.3	13.9 ± 1.4	0.905						
CRP (mg/dL)‡	59.1 ± 109.5	46.6 ± 61.2	0.73						

†Median (range); ‡Mean (\pm standard deviation). OR: Odds ratio; AUC: Area under the curve; WCC: White cell count; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio ;RDW : red cell distribution width ; CRP: C-reactive protein

Table 2. Proposed cut-off values for significant parameters in diagnosis of acute appendicitis

	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	OR	pLLR	nLLR	AUC
WCC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)‡	11.95	71.7	50	0.95	0.11	2.53	1.43	0.56	0.639
NLR	3.7	75.1	42.8	0.94	0.11	2.25	1.31	0.58	0.665

WCC: White cell count; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; OR: Odds ratio; pLLR: Positive likelihood ratio; nLLR: Negative likelihood ratio; AUC: Area under the curve.

Table 3. Comparison of the subgroups of Group 2

Parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis			ROC curve analysis		
	Group 2A	Group 2B	p	OR	95% CI (min-max)	p	AUC	95%CI (min-max)	p
Number of cases	313	72							
Age (years)†	32.5 ± 13.1	40.9 ± 17.4	<0.001						
Gender (n)			0.046						
Male (%)	191(61%)	53(73.6%)							
Female (%)	122(39%)	19(26.4%)							
WCC($\times 10^3/\text{mm}^3$)‡	13.8 ± 4.1	17.1 ± 5.2	<0.001	1.06	0.99-1.14	<0.001	0.67	0.601-0.739	<0.001
NLR†	4.9 ± 3.1	7.6 ± 6.4	<0.001	1.00	0.96-1.05	<0.001	0.645	0.554-0.716	<0.001
RDW(%)	13.7 ± 1.3	13.9 ± 1.4	0.789						
CRP (mg/dl)	40.6 ± 54.9	72.6 ± 78.3	<0.001	1.00	1.00-1.01	<0.001	0.602	0.528-0.676	0.007

†Median (range); ‡Mean (\pm standard deviation). OR: Odds ratio; AUC: Area under the curve; WCC: White cell count; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio ;RDW : red cell distribution width ; CRP: C-reactive protein

Table 4. Proposed cut-off values for significant parameters in prediction of perforation

	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	OR	pLLR	nLLR	AUC
WCC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)‡	14.45	66.7	59	0.25	0.89	2.87	1.62	0.56	0.67
NLR	6.94	61.1	61	0.25	0.88	2.51	1.56	0.63	0.645
CRP	25.5	63.8	58.2	0.24	0.88	2.47	1.52	0.62	0.602

WCC: White cell count; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; OR: Odds ratio; pLLR: Positive likelihood ratio; nLLR: Negative likelihood ratio; AUC: Area under the curve.

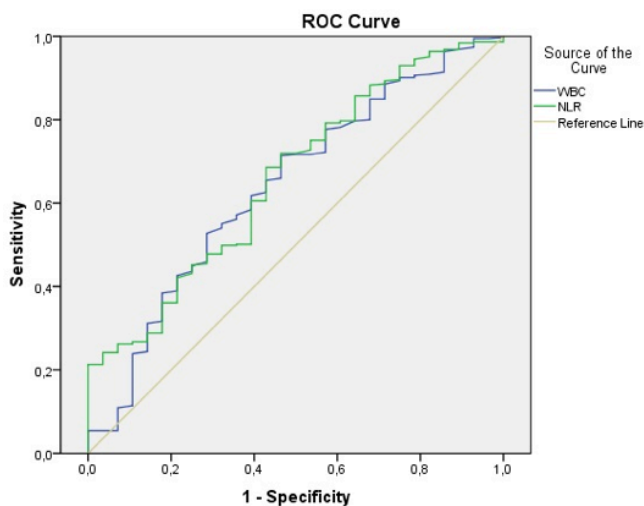


Figure 1. Receiver operating characteristic curve (ROC) for for negative and positive appendectomies (WBC: white blood cell; NLR: Neutrophil-to lymphocyte ratio).

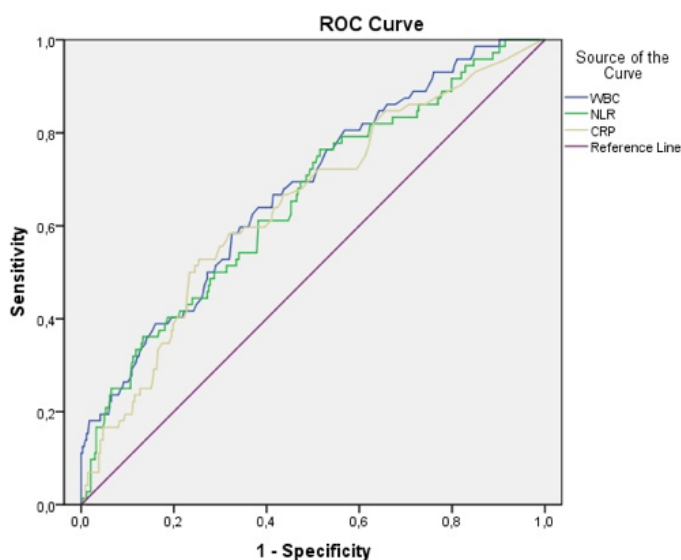


Figure 2. Receiver operating characteristic curve (ROC) ROC curve for complicated and non-complicated appendectomies. (WBC:white blood cell; NLR: Neutrophil-to lymphocyte ratio; CRP: Creactive protein).

Discussion

AA is one of the most common causes of emergency surgery. About 7.0% of the general population suffers from appendicitis during their lifetime. The diagnosis of AA is still a problem even in this modern period. The combination of history, physical

examination, laboratory tests, and imaging studies are used for an accurate diagnosis. Several diagnostic tests are used for appendicitis including leucocyte count, neutrophil percentage, CRP, d-dimer, and procalcitonin [5-8]. Thus the potential of simple laboratory parameters to support in diagnosis of AA and prediction of perforations has attracted interest of surgeons. In the present study, simple, well-studied parameters were given particular consideration, and comprehensive and reliable data from a very large case series was provided.

Leucocyte count is the most frequently used laboratory test in diagnosing appendicitis. It is found easily in every medical center. According to the present results, WCC is a significant parameter for the diagnosis of AA. However, it is not a perfect indicator, due to relatively low sensitivity and specificity. With a cut-off value of 11950/mm³, 71.7% sensitivity and 50% specificity were found. In several clinical reports, the range of sensitivity and specificity of WCC in the diagnosis of AA have been reported to be 67%-97.8% and 31.9%-80%, respectively [9,10]. In this study, both sensitivity and specificity of leucocyte count was found low for the diagnosis of AA, being 71.7% and 50%, respectively. The very low ratio of specificity may be explained by small sample size of the negative appendectomy group.

NLR is a simple, cheap and effective biomarker that has been studied properly in the literature in order to predict morbidity, mortality and survival rates of multiple diseases, including inflammatory conditions, neoplastic diseases like gastric cancer, thyroid cancer, breast cancer, and solid tumors. NLR, as a single parameter, showed important promise in the diagnosis of AA with an admissible sensitivity and specificity [11-15]. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio in emergency, evaluation of scoring systems is not always easy. A study by Yavuz et al. revealed that NLR with a cut-off value of 3.93 has 92.5% sensitivity and 59.3% specificity [16]. Another study by Shimizu et al. suggest a NLR cut-off value of 5.0 for the diagnosis of acute appendicitis, with 44% sensitivity and 22% specificity [17]. Another study by Kahramanca et al. suggested that the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a useful parameter to discriminate complicated appendicitis under a cut-off value of 5.72, with a sensitivity of 70.8% and specificity of 48.5% [18]. Another study by Ishizuka et al. showed that a NLR over 8 had a significant association with gangrenous appendicitis respectively [19]. According to the



present results, NLR cut-off values were 3.7 (75.1% sensitivity, 42.8% specificity) and 6.94 (61.1% sensitivity, 61% specificity) to discriminate AA from normal appendix and complicated appendicitis from non-complicated appendicitis, respectively (Tables 2 and 4). There are very few studies on this subject, but all reported that NLR appears to have greater diagnostic accuracy than traditional diagnostic laboratory tests (either WCC or CRP alone). It is also reported that NLR on admission to the hospital is an independent predictor of positive appendicitis histology [20]. Since the NLR may increase in many cases of intraabdominal inflammation, the specificity may be very low. In spite of conflicting suggestions regarding cut-off values, the authors believe that NLR is a significant parameter for diagnosing AA and differentiating complicated cases. Another interesting finding is that the female to male ratio is significantly higher in the negative appendectomy group. This may be attributed to gynecological diseases mimicking AA

The accurate diagnosis of AA and its severity can be elusive. Negative appendectomy rates of >20% have been reported in the past, but in recent years, this has reduced significantly [21-22]. The use of biomarkers like NLR could further reduce this, while helping to delineate those requiring urgent surgery due to complicated/severe appendicitis.

RDW is thought to be a marker for many pathological conditions (rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, colon cancer, celiac disease, etc.) [23-26]. Some reports have argued that RDW as a marker like other inflammatory markers such as CRP and WBC [27,28]. Ertekin et al. found RDW values were found to be higher in the AA group than in the control group and therefore RDW is a marker of inflammation and might have predictive value [29]. In our study there was no significant relationship between RDW and AA.

CRP is a sensitive acute-phase protein of which the level increases according to the duration and severity of inflammation [28]. Hallan and Asberg stated that WCC, CRP, and neutrophil levels increase the accuracy of the diagnosis of AA [30]. They also reported a sensitivity of 40%-99% and a specificity of 27%-90%. Asfar et al. claimed that normal CRP levels most probably indicated a non-inflamed normal appendix [28]. In the present study there was no significant difference in CRP levels between negative and positive appendectomy groups ($p=0.73$) but CRP levels significantly higher in complicated appendicitis ($p<0.001$).

Complicated appendicitis is associated with perforation, gangrene and intraabdominal abscess formation. The main event to occur in complicated appendicitis is the perforation of the appendix. In a study performed by Barreto et al. found that male and old patients over the age of 60 are at significantly increased risk of developing perforated appendicitis, neutrophil count and CRP levels were also detected as an

important marker associated with perforation [31]. In our study complicated appendicitis rate was significantly higher in male patients. WCC, NLR and CRP were found another parameter associated with complicated appendicitis.

There are many scoring systems used in the diagnosis of AA based on signs and symptoms. These scoring systems utilize routine clinical and laboratory assessments and are simple to use in a variety of clinical settings [9,10,20]. Scoring systems represent an inexpensive, non-invasive and easy to use diagnostic aid. The use of NLR with parameters used in these score systems could increase sensitivity of these score systems. Prospective study is needed in this regard.

This study has several limitations. First, this retrospective study was carried out without estimating adequate sample size, so for it to have adequate power. The cohort was relatively small and its results should be regarded with caution. Second, symptom onset to blood test time interval was not considered in this study. Last, laboratory findings such as symptoms and physical examinations were not investigated in this study. Especially as the duration of inflammation increases, it is expected to progress to complication. For this reason, prospective studies are needed to examine the effect of the onset of symptoms on laboratory parameters.

Conclusion

In conclusion, it was demonstrated that no simple yet perfect test currently exists for diagnosing AA and its complications. However, increases in WCC and NLR can be considered moderately reliable indicators for the diagnosis of acute appendicitis. WCC, CRP and NLR are useful indicators for the recognition of complicated appendicitis.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Storm Dickerson TL, Horattas MC. What have we learned over the past 20 years about appendicitis in the elderly?. *Am J Surg* 2003; 185: 198-201.
2. Franz MG, Norman J, Fabri PJ. Increased morbidity of appendicitis with advancing age. *Am Surg* 1995; 61: 40-44.
3. Freund HR, Rubinstein E. Appendicitis in the aged. Is it really different?. *Am Surg* 1984; 50: 573-76.
4. Moraitis D, Kini S, Annamaneni R, Zitsman J. Laparoscopy in complicated pediatric appendicitis. *JLS* 2004; 8: 310-13.
5. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T et al. C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg* 2009; 4: 36.
6. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein

- in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Am Surg* 2005; 71: 344-47.
7. Sand M, Trullen XV, Bechara FG et al. A prospective bicenter study investigating the diagnostic value of procalcitonin in patients with acute appendicitis. *Eur Surg Res* 2009; 43: 291-97.
 8. Montes O, Eryilmaz M, Harlak A et al. Can D-dimer become a new diagnostic parameter for acute appendicitis?. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 765-69.
 9. Şahbaz NA, Bat O, Kaya B et al. The clinical value of leucocyte count and neutrophil percentage in diagnosing uncomplicated (simple) appendicitis and predicting complicated appendicitis. *TJTES* 2014; 20: 423-26.
 10. Kamran H, Naveed D, Asad S, Hameed M, Khan U. Evaluation of modified Alvarado score for frequency of negative appendectomies. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 46-49.
 11. Bozbay M, Uyarel H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel and simple prognostic marker for infective endocarditis. *J Crit Care* 2015; 30: 822.
 12. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, Rebonato A, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *Am J Surg* 2015; 209: 333-37.
 13. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzi G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg* 2013; 205: 691-96.
 14. Chen J, Deng Q, Pan Y et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015; 5: 502-07.
 15. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* 2014; 23: 31-39.
 16. Yavuz E, Erçetin C, Uysal E et al. Diagnostic Value Of Neutrophil/Lymphocyte Ratio In Geriatric Cases With Appendicitis. *Turk J Geriatr* 2014; 17 : 345-49.
 17. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today* 2016; 46: 84-89.
 18. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis *TJTES* 2014; 20: 19-22.
 19. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy *Int Surg* 2012; 97: 299-304.
 20. Markar S, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 543-47.
 21. Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC et al. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg* 2011; 201: 433-37.
 22. Talan DA, Saltzman DJ, Mower WR et al. Antibiotics-first versus surgery for appendicitis: a US pilot randomized controlled trial allowing outpatient antibiotic management. *Ann Emerg Med* 2017; 70: 1-11.
 23. Tecer D, Sezgin M, Kanik A et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Biomark Med* 2016; 10: 967-74.
 24. Akkermans MD, Vreugdenhil M, Hendriks DM et al. Iron deficiency in inflammatory bowel disease: the use of zincprotoporphyrin and red blood cell distribution width. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 949-54.
 25. Ay S, Eryilmaz MA, Aksoy N, Okus A, Unlu Y, Sevinc B. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 753-56.
 26. Harmanci O, Kav T, Sivri B. Red cell distribution width can predict intestinal atrophy in selected patients with celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 497-502.
 27. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ J Surg* 2006; 76: 71-74.
 28. Asfar S, Safar H, Khoursheed M, Dashti H, Al-Bader A. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? *J R Coll Surg Edinb* 2000; 45: 21-24.
 29. Ertekin B, Hasan K, Erdemir E, Doğan E, Acar T, Demir LS. Efficacy of Use of Red Cell Distribution Width as a Diagnostic Marker in Acute Appendicitis. *Eurasian J Emerg Med* 2017; 16: 29-33.
 30. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis—a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 373-80.
 31. Barreto SG, Travers E, Thomas T et al. Acute perforated appendicitis: An analysis of risk factors to guide surgical decision making *Indian J Med Sci* 2010; 64: 58-65.

■ Original Article

Effect of hearing aid on balance

İşitme cihazı kullanımının denge üzerine etkisi

Hasan SAHİN, Hanifi KURTARAN

Güven Hospital, Department of Audiology, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of hearing aid usage on balance system in individuals older than 60 years of age who use hearing aid due to presbiacusia.

Materials and Methods: Individuals (>60 years of age) with at least 25 dB age-related sensorineural hearing loss in both ears and who were given bilateral hearing aid for 3 months were included to our study. The data obtained by evaluating balance system with cVEMP and Romberg on foam test prior to the usage of hearing aid and 3 months after individuals used bilateral hearing aid (without device condition) were compared.

Results: While P1-N1 responses were not taken from 21 of the tested ears, they were taken from 39 of the tested ears. Even though remarkable improvement was found in Romberg on foam test done after 3-month usage of hearing aid ($p=0.001$), no significant change was observed in cVEMP findings ($p>0.05$) other than the N1 latencies ($p=0.03$).

Conclusion: With the usage of hearing aid due to presbiacusia, an increase is seen in the ability of keeping balance parallel with the increase in auditory inputs.

Key Words: Balance; Hearing aid; Presbiacusia; Romberg; VEMP.

Corresponding author*: Hasan Şahin, Güven Hospital, Department of Audiology, Ankara/TURKEY

E-mail: odyinhasansahin@yahoo.com

Received: 20.09.2018 accepted: 20.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.482764

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı presbiakuzi nedeniyle işitme cihazı kullanan 60 yaş üstü bireylerde işitme cihazı kullanımının denge sistemi üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza her iki kulağında en az 25 dB yaşa bağlı sensörinöral işitme kaybı olup 3 ay bilateral işitme cihazı verilen 60 yaş üzeri bireyler dahil edildi. Bireylerin işitme cihazı kullanmaya başlamadan önce ve bilateral işitme cihazı kullandıktan 3 ay sonraki cihazsız koşullarda cVEMP ve Romberg on foam test ile denge sistemini değerlendirerek elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Test edilen kulakların 21'inden P1-N1 cevabı alınamazken, 39'undan P1-N1 cevabı alınmıştır. Üç ay işitme cihazı kullanımı sonrası yapılan Romberg on foam test de belirgin derecede düzelme saptanmasına rağmen ($p = 0.001$), N1 latansları ($p = 0.03$) dışında cVEMP bulgularında anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Presbiakuzi nedeniyle işitme cihazı kullanımı ile işitsel inputların artmasına paralel olarak dengeyi sağlama becerisinde de artış görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Denge; İşitme cihazı; Presbiakuzi; Romberg; VEMP.

Introduction

The main duty of vestibular system is to ensure that the posture of body remains stable in space and to provide balance. For this, it is necessary to evaluate information from vestibular, visual and proprioceptive systems together and the organism should give responses compatible with this [1]

Along with ageing, weakness also occurs in our senses that have roles in ensuring hearing and balance, same as all systems. Presbiacusia and balance disorder are diseases that affect quality of life negatively, take long time to be treated and require expensive equipment like hearing aid. Balance disorder and hearing loss have become a widespread public health problem due to the gradually increasing elderly population and they grow in importance. Fractures, which cause severe morbidity, and even deaths can be seen in elderly people since they cannot keep their balance and fall [2,3].

Vestibular system and hearing organs have the same embryologic root. Thus, a disorder that occurs in function of a region may affect the other region developing from the embryologic same root [4].

In a the study which was conducted by Rumella et.al. within this scope, Romberg on foam test and the tandem stance test were performed for 14 patients above 65 years of age who had been using hearing aid for at least 3 months and it was stated that hearing aid provides improvement in ability of keeping balance [5].

We also planned this study to evaluate whether hearing aids

have effect on balance or not. We studied on the effect of hearing aid usage on balance system by evaluating balance system in individuals above 60 years of age who use hearing aid due to presbiacusia prior to the usage of hearing aid and 3 months after they use bilateral hearing aid (without device condition) with cVEMP and Romberg on foam test.

Material and Methods

Individuals (>60 years of age) with at least 25 dB age-related sensorineural hearing loss in both ears and who were given bilateral hearing aid were included in this study between June 2015 and March 2016. Our study was approved by the local ethics committee, and conducted in accordance with the ethical principles of Declaration of Helsinki. Informed consent form was obtained from all participants before the study (Project No: 99950669/45).

Patients with cerebrovascular disease, degenerative neurologic disease, uncontrolled hypertension and arrhythmia and diseases related to balance were not included in the study.

The pure-tone audiometric (PTA) evaluation was performed using an AC-40 clinical audiometer (Inter acoustics, Assens, Denmark). The test of SDS was done with the usage of monosyllable phonetic balanced word lists (FD-300). In their audiometric tests, PTA thresholds in 500, 1000, 2000 and 4000 Hz frequencies, and a hearing aid fitting process was applied.

Cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) test was performed with Interacoustics Eclipse EP25 (Assens, Denmark) ABR equipment. Etymotic Research (ER-3A) insert



earphones were used in cVEMP test. Tonic activation of sternocleidomastoid muscle (SCM) was ensured with head rotation through contralateral side of tested ear while patient was in sitting position. Following site isolation, reference (invert) electrodes were placed to 1/3 middle superior side of sternocleidomastoid muscle; active electrode (non-invert) was placed on the sternoclavicular joint where sternocleidomastoid muscle attaches to sternum. Ipsilateral SCM responses to monaural stimulation were recorded. Stimulation time was 5 ms, rise/fall time was 1 ms, high pass filter was 10 Hz, low pass filter was 3000 Hz. c-VEMP records were obtained at level of 500 Hz tonal stimulant and 5.1 pps rate at level of 100 dB HL with 60 ms analyze time and 200 sweep. Next, P1 and N1 wave controls were done at the lowest level with threshold screening method. Romberg on foam test was performed on an 8-cm thick foam floor for the patient, as eyes closed, feet together, arms placed as a cross on shoulders. Patient was expected to wait maximum 30 seconds in this position. In case of extreme swaying, moving arm or foot to maintain balance, opening eyes or falling, test was accepted as positive or symptom of Romberg and the standing time was recorded [5] Balance system of individuals was evaluated prior to usage of hearing aid and 3 months after the usage (without device condition) with cVEMP and Romberg on foam test and the obtained data were compared.

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program were used for statistical analyses. When study data was evaluated, definitive statistical methods; mean, standard deviation, median, frequency, rate, minimum and maximum values, were used. Student T test was used for two-group comparison of variables showing normal distribution. Evaluation of changes in measurements of variables consistent with normal distribution before and after the usage of device was done with Paired Samples test. Significance level was assigned as $p < 0.01$ and $p < 0.05$.

Results

Our study was conducted on total 30 patients, 43.3% of whom (n=13) were female and 56.7% of whom (n=17) were male. Age of patients range from 60 years to 76 years (median age = 64.37 ± 3.58 years). VEMP measurements were done on total 60 ears as right and left ears of patients.

Patients pure tone thresholds of hearing range between 26 dB and 45 dB (mean = 32.18 ± 4.88 dB). While P1-N1 responses were not taken from 35.0% (n=21) of the tested ears, they were taken from 65.0% of the tested ears (Table 1).

Age (years)	Min - Max (Median)	60-76 (63,5)
	Mean±SD	$64,37 \pm 3,54$
Gender; n (%)	Female	13 (%43,3)
	Male	17 (%56,7)
Pure tone, threshold dB (n=60)	Min - Max (Median)	25-45 (31,5)
	Mean±SD	$32,18 \pm 4,88$
P1-N1 response (n=60); n (%)	None	21 (%35,0)
	Present	39 (%65,0)

Results for the Romberg on foam test, and mean P1 and N1 latencies and amplitudes of cVEMP are shown in Table 2. P1 latency measurements are 17.81 ± 4.47 ms on average prior to the usage of device while this value is 17.62 ± 4.31 ms on average after the usage of device. Mean 0.19 ± 1.30 ms change occurred in P1 latency measurements after the usage of device in comparison with the measurements prior to the usage of device and this is statistically non-significant ($p = 0.368$; $p > 0.05$) (Table 2).

n=39		Device usage		p
		Before	After	
P1 Latency (ms)	Min – Max (Median)	10,4-25,4 (17,4)	9,7-26,8 (17,8)	0,368
	Mean±SD	$17,81 \pm 4,47$	$17,62 \pm 4,31$	
N1 Latency (ms)	Min – Max (Median)	18,6-37,2 (25,2)	18,6-36,0 (24,4)	0,030*
	Mean±SD	$25,53 \pm 4,53$	$25,11 \pm 4,52$	
P1-N1 amplitude (µV)	Min – Max (Median)	9,7-58,8 (27,6)	10,0-54,1 (30,6)	0,373
	Mean±SD	$31,75 \pm 13,28$	$32,15 \pm 12,41$	
Romberg duration (sn)	Min – Max (Median)	13,0-30,0 (20,0)	17,0-30,0 (23,5)	0,001**
	Mean±SD	$19,90 \pm 4,29$	$23,33 \pm 3,40$	
Paired Samples Test		* $p < 0,05$	** $p < 0,01$	

While N1 latency measurements are 25.53 ± 4.53 ms on average before the usage of device, this value is 25.11 ± 4.52 on average after the usage. Mean 0.42 ± 1.15 ms decrease in N1 latency measurements after the usage of device comparing to before the usage of device is statistically significant ($p = 0.030$; $p < 0.05$) (Table 2 and Figure 1).

While P1-N1 amplitude measurements are 31.75 ± 13.28 µV on average before the usage of device, this value is 32.15 ± 12.41 µV on average after the usage. Mean 0.40 ± 2.78 µV change occurred in P1-N1 amplitude measurements after the usage of device in comparison with the measurements prior to the usage of device and this is statistically non-significant ($p = 0.373$; $p > 0.05$) (Table 2).

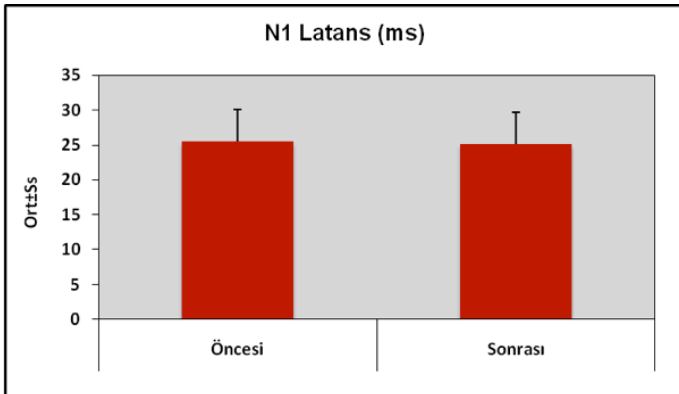
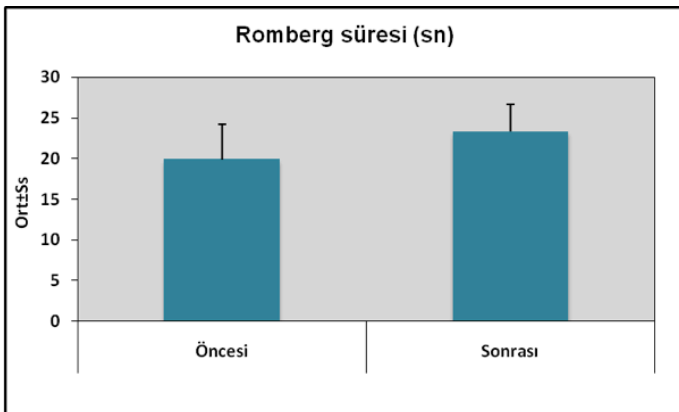


Figure 1: Change in N1 latency measurements

While Romberg on foam testing measurements are 19.90 ± 4.29 sn on average before the usage of device, this value is 23.33 ± 3.40 s on average after the usage. Mean 3.43 ± 2.40 s increase in Romberg on foam testing measurements after the usage of device comparing to before the usage of device is statistically significant ($p=0.001$; $p<0.01$) (Table 2 and Figure 2).



Discussion

Although a remarkable improvement was found on Romberg on foam test in individuals above 60 years of age who suffer from age-related hearing loss after the bilateral usage of hearing aid for 3 months, no significant change occurred in cVEMP findings other than N1 latencies. This result shows that ability to keep balance increases parallel with the increase of auditory inputs with the usage of hearing aid.

The organs of auditory and vestibular system located in internal ear are remarkably similar to each other by means of both origin and function. The relation between hearing loss and vestibular system disorder is complicated and has not been completely solved yet.

It is known that saccule is tender to some kinds of auditory stimulants [6]. Although there is no predisposing factor which causes vestibular disorder to support this information, it has been stated that there can be decrease in vestibular functions in patients with age-related sensorineural hearing loss [4].

On a study conducted on individuals with noise-related hearing loss, abnormal VEMP findings have been found in 50% of them [7]

On another study, it has been stated that in children with advanced sensorineural hearing loss (SNHL), VEMP amplitudes decrease, however no significant change occurs in P1 and N1 latencies and vestibular system disorder exists in children with hearing loss [8].

On the other hand, the study conducted by Buchman et. al. has shown that patients for whom bilateral cochlear implant was placed significantly keep balance better than the patients with unilateral cochlear implant [9]. This study is very striking to understand that bilateral auditory inputs have much more significant role in keeping balance.

The study conducted by Rumella et. al. on this subject has made a major contribution to the literature. On the study, they evaluated the abilities of patients who use hearing aid for at least 3 months with and without the device by using Romberg on foam test and the tandem stance test. They made patients to close their eyes to prevent benefiting from visual clues and they gave the patients 65 dB wide-band white noise (0-4 kHz) during the test to determine the changes in balance ability with only auditory perception. As a result of the studies, they stated that hearing aid usage can be used as a new therapy modality in elderly patients with balance disorder [5].

We, on our study, evaluated the vestibular functions of patients with age-related hearing loss who have no vestibular complaint after a 3-month hearing aid usage with Romberg on foam test and cVEMP test. Apart from the conducted studies, we used cVEMP, which is an objective method, in evaluation of balance. We found out that patients keep their balance for longer time during the Romberg on foam test, similar to the literature.

On a recent study, N1 latency values range between 22.28-47.30 ms in patients with age-related hearing loss [4]. On our study this N1 latency value is in the range of 18.6-37.2 ms. Thus, even though the mean 0.42 ms decrease is statically significant for N1 latency value that can change in this wide range, we think that there is no clinically significant difference. We did not see a remarkable difference in P1 latency and amplitude changes after the usage of device comparing to before the usage. We observed that these values are consistent with normal values obtained in literature [10]. The reason of obtaining these results can be that a 3-month duration is a short time to obtain changes in cVEMP findings. The improvements obtained from Romberg on foam test scores, on the other hand, give raise to thoughts that the improvement in keeping balance is not ensured solely by the saccule functions but maybe the vision,



proprioceptive system, other parts of vestibular system and an improvement at cortex level (cortex processes this data and mainly ensures balance after usage of hearing aid), which all form this system, also provide this.

Conclusion

In this study, we found out that hearing aid has positive effects on individuals who use bilateral hearing aid due to age-related sensorineural hearing loss. New studies to be performed with prospective control, multicenter approach, more patients and longer follow ups and with different balance tests will shed light on this subject.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Highstein SM. The central nervous system efferent control of the organs of balance and equilibrium. *Neuroscience research* 1991; 12: 13-30.
2. Enrietto JA, Jacobson KM, Baloh RW. Aging effects on auditory and vestibular responses: a longitudinal study. *Am J Otolaryngol* 1999; 20: 371-78
3. de Mettelinge TR, Calders P, Palmans T et al. Vibration perception threshold in relation to postural control and fall risk assessment in elderly. *Disability and rehabilitation* 2013; 35: 1712-17
4. Kurtaran H, Acar B, Ocak E, Mirici E. The relationship between senile hearing loss and vestibular activity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82: 650-53
5. Rumalla K, Karim AM, Hullar TE. The effect of hearing aids on postural stability. *Laryngoscope* 2015; 125: 720-23.
6. Todd NP, Cody FW, Banks JR. A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?: implications for human responses to loud sounds. *Hear Res* 2000; 141: 180-88
7. Wang YP, Young YH. Vestibular-evoked myogenic potentials in chronic noise-induced hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 607-11
8. Singh S, Gupta RK, Kumar P. Vestibular evoked myogenic potentials in children with sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1308-11.
9. Buchman CA, Joy J, Hodges A, Telischi FF, Balkany TJ. Vestibular effects of cochlear implantation. *Laryngoscope* 2004; 114: 1-22
10. Su HC, Huang TW, Young YH, Cheng PW. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 2004; 25: 977-80

To cite this article: Demirkan S, Savk E, Sendur N, Karaman G, Uslu M. Evaluation of minimal erythemadose in patients who use dihydropyridinic calcium channel blockers. Turk J Clin Lab 2018; 4: 277-280.

■ Original Article

Evaluation of minimal erythema dose in patients who use dihydropyridinic calcium channel blockers

Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokeri Kullananlarda Minimal Eritem Dozunun Değerlendirilmesi

Serkan DEMIRKAN*, Ekin SAVK, Neslihan SENDUR, Goksun KARAMAN, Meltem USLU

Kirikkale University, Department of Dermatology, Kirikkale / TURKEY

ABSTRACT

Aim: One of the most frequent and reliable methods for determining phototoxicity is to monitor the minimal erythema dose(MED) related to UVA after using the drug.

In our study, it was aimed to determine whether dihydropyridine-derived calcium channel blockers cause phototoxicity.

Material and Methods: Eight open areas of 1 cm² were left on the backs of the patients. Eight different doses of UVA were applied to these 8 areas starting at 2 j / cm² and increasing to 16 j / cm²; After 24 hours, the first area which had significant erythema was checked. This value is defined as minimal erythematosus dose (MED). MED values of patients were measured before treatment and on the 7th day of treatment.

Results: Thirty-nine hypertensive patients, 20 female and 19 male, were included in the study.

Conclusion: Dihydropyridine-derived calcium channel blockers did not cause a change in MED for UVA and therefore did not cause phototoxicity.

Keywords: minimal erythema dose; phototoxicity; calcium channel blocker; nifedipine; amlodipine

ÖZ

Amaç: Bir ilaca bağlı fototoksitenin belirlenmesinde en sık ve güvenilir yöntem ilacı kullanmaya başladıktan sonra özellikle UVA'ya ait minimal eritem dozu (MED) değişimini gözlemektir. Çalışmamızda fotosensitiviteye yol açabileceği belirtilen hipertansiyon ilaçlarından dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin fotosensitiviteye sebep olup olmadıklarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların sırtlarında 1 cm² lik 8 adet açık alan bırakılmıştır. Bu 8 alana 2 j/cm² dozundan başlanarak 16 j/cm²'ye kadar artan 8 farklı dozda UVA uygulanmış; 24 saat sonra ilk hangi alanda sınırları belirgin eritem oluştuğuna bakılmıştır. Bu değer minimal eritem dozu(MED) olarak belirlenmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 7. gününde MED değerleri ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya 20'si kadın, 19'u erkek olmak üzere 39 hipertansiyon hastası dahil edilmiştir.

Tartışma: Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin UVA için MED değerinde değişiklikliğe neden olmadığı dolayısıyla fototoksitateye sebep olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: minimal eritem dozu; fototoksitate; kalsiyum kanal blokeri; nifedipin; amlodipin

Corresponding author*: Serkan Demirkan, Kirikkale University, Department of Dermatology, Kirikkale / TURKEY

E-mail: serkan.demirkan@yahoo.com.tr

Received: 22.12.2017 accepted: 28.05.2018

Doi: 10.18663/tjcl.370070

Introduction

Light-skin relationship is very complex and wide-ranging in physiopathological sense and is a concept intersected by deep structural features, general immunology, skin immunology, light physics, light biology and carcinogenesis[1]. Among the undesirable effects of the light is the light sensitivity. Photosensitivity is an abnormal response that occurs within minutes, hours, or days against the sunlight and lasts for weeks, months, or even longer. (2). It is tried to be explained by the light wavelength in the solar spectrum (ultraviolet (UVA), Ultraviolet B (UVB))[3].

The lowest radiance leading to a perceptible erythema with UVA or UVB is called minimal erythema dose (MED) and is measured in J/cm^2 [4]. The most common and reliable method of identifying a causative phototoxicity is to monitor the change of MED, especially with UVA, after using the drug[4].

The photosensitivity induced by drugs or chemicals has become increasingly common due to the use of a greater number and variety of therapeutic agents[5]. It is aimed to determine whether dihydropyridine-derived calcium channel blockers cause photosensitivity from hypertension drugs which called phototoxic.

Material and Methods

Due to the Phase 4 drug study, from the Clinical Research Ethics Committee of Adnan Menderes University (Protocol: 2012/05) and from the Department of Turkey Pharmaceutical Affairs (Number: 144 297, E-no: 1011149) has been allowed. Informed consent was obtained from the patients included in the study. For the significance of the study, a minimum of 30 patients had to be included in the study in order for the alpha value to be 0.95 and the beta value to be 0.80. Patients who were decided to use dihydropyridine-derived calcium channel blocker (nifedipine, amlodipine) as monotherapy by cardiology and nephrology physicians due to hypertension were included in the study. The volunteers to participate in the study were provided from the outpatient clinics of cardiology and nephrology. People who use drugs other than dihydropyridine-derived calcium channel blockers for any other reason, those with claustrophobia, those with known photosensitivity, those with light-triggered dermatosis, those with cataracts, those with skin malignancy were excluded.

The cardiologist or nephrology specialist has identified the drug and dose to be given due to the hypertension. Nifedipine 30 mg tb, amlodipine 5 mg tb, and amlodipine 10 mg tb were used as oral monotherapy

In the study, phototherapy cabinet named Waldmann UV 7002 was used. The head, trunk and upper extremities of the patients were covered with a special garment. Eight open areas of 1 cm^2 were left on the backs of the patients. Eight different doses of UVA were applied to these 8 areas, increasing from 2 j/cm^2 to 16 j/cm^2 ; After 24 hours, the first area was checked which had significant erythema. (Figure 1) This value was determined as minimal erythema dose (MED1). MED values for UVA were measured before treatment and on day 7 of treatment to determine the early phototoxic response (MED2).



Figure 1: A patient with a MED value of 2 j/cm^2 (increasing 2 j/cm^2 from the top left) after 24 hours of UVA administration.

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 software package. In comparisons between MED1 and MED2, the student's t-test was applied to numerical data that followed a normal distribution, while the Mann-Whitney U test was applied to data that did not follow a normal distribution. The Pearson correlation test was applied to normally distributed measurements, and the Spearman correlation test was applied to data that did not follow a normal distribution. The statistical significance value was accepted as $p < 0.05$.

Results

Thirty-nine hypertensive patients, 20 female and 19 male, were included in the study. The ages of the patients ranged from 49 to 65 and the median was 57. According to the Fitzpatrick classification, 27 of the patients were skin type 3, 12 of them were skin type 2. 27 patients received amlodipine, and 12 patients received nifedipine treatment. A difference between MED1 and MED2 values was found in 7 of 39 patients. (Table 1) There was a decrease in MED (MED2) value in 5 patients, an increase in MED (MED2) value in 2 patients, and no difference between MED 1-2 values in 32 patients. The mean value of MED 1 values was 10.62, while the mean value of MED 2 values was 10.36. There was no significant difference between MED 1-2 values ($p=0,206$). Three out of 20 females and 4 out of 19 males had MED changes. There was no gender effect in the MED change ($p=0.695$). The median

age of those with MED changes was 57, and the median age of those without MED changes was 58. Age did not seem to have any effect on MED change ($p=0,164$). There were differences between MED 1-2 in 2 of 27 patients with skin type 3 and between MED1-MED2 in 5 of 12 patients with skin type 2. The skin type had no effect on MED changes ($p= 1,00$).

There was no effect on MED change of active drug ($p = 0,105$) and drug dose ($p = 0,222$) when same active ingredient was used.

Table 1: MED values of patients before and after treatment

	MED1	MED2
6 j/cm ² (n)	1	2
8 j/cm ² (n)	6	8
10 j/cm ² (n)	19	16
12 j/cm ² (n)	8	9
14 j/cm ² (n)	3	2
16 j/cm ² (n)	2	2

Abbreviations; J: Joule, cm: centimeter, n: number of individual

Discussion

Light sensitivity may vary depending on the person's skin phototypic (DFT), immunological status, genetic predisposition, solar exposure, topical or systemic drugs or nutrients used.

Increased light sensitivity with drug / chemistry describes the interaction of ultraviolet radiation in the skin with a drug / chemical [1,2]. Light sensitivity due to exogenous agents such as drugs manifests itself as cytotoxicity and photoallergic reaction. The most common of these is phototoxicity[1,2]. Phototoxic reactions do not engage in immunological mechanisms; are photochemical reactions due to dose [1,2]. Phototoxicity occurs in everyone when appropriate irradiation and exposure of the drug is sufficient [1,2]. Different agents are blamed for linked photosensitization. Some of these drugs have been evaluated clinically in a large number of patients or healthy volunteer studies and their photosensitivity properties have been proven. Some medicines are accused on the basis of cases. In terms of photosensitivity, fluoroquinolone group antibiotics, NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory) drugs, hypersecin and tenidap have been studied for a few cases [6-11].

It is argued that dihydropyridine derivative and other group of calcium channel blockers may cause photosensitivity in basic dermatology sources[12]. The issue of whether photosensitivity occurs in all of the patients using dihydropyridine-derived calcium channel blocker or rarely in the idiosyncratic anomaly has not been addressed.

In the study conducted by the Photobiology Unit of Dermatology Department of Dundee University, 401 people were evaluated; the average of the MED values of those who used a single drug or multiple drugs was compared to the MED values of those who did not use any drugs [13]. Photosensitization was detected in people using calcium channel blockers, NSAIDs and phenothiazines. However, the active ingredients of the drug groups used by the patients are not mentioned in this study. Phototype of the skin as well as our study did not cause statistically significant difference in photosensitivity. In this study UVB was used but UVA was used in our study. The phototoxic reaction occurs more frequently with UVA. Therefore our study seems more rational [13,14]. The mean MED values were compared in this study. In our study, we compared the pre-and post-drug MED averages as well as individual measurements for each patient.

Ferguson and Leeming's; In study investigating the phototoxicity of tenidap, 6 different wave lengths of light including UVA and visible light were used[9]. Only UVA was used in our study. This may be one of the missing aspects of our study, although the expected light spectrum of phototoxicity is UVA, but some drugs are thought to cause photosensitivity with UVB and visible light [8,13]. Another difference in our study from this study is that patients' weights were not measured. When phototoxicity is thought to be related to the plasma level of the drug and the dose, it may be useful to measure the patients' weights and compare them to the drug dose. Non-measurement of the weight of patients can be counted as a limitation of our study.

In a study conducted by Ferguson and Dawe comparing the photosensitivity of grepafloxacin with ciprofloxacin, sudden phototoxicity and late phototoxic response were evaluated; it has not been evaluated in our work [9]. Failure to follow the sudden erythema response; lack of long-term follow-up of UVA-applied skin areas of patients in terms of milia formation and pigmentation increase can be counted as the limitation of our study. In addition, while the placebo group in this study, our study had no placebo group. However, our study provided a comparison with the normal population, which had MED values measured before drug use. In this case, the placebo group may not be necessary.

In phototherapy treatments, all medicines and herbal products used in determining the MED for the patients and in the course of the dose increase during the treatment should



be questioned. In addition, physicians may be informed about the seasonal variation or preference of drugs that cause photosensitivity [15].

Conclusion

Detection of photosensitizing agents may not be easy. Diagnosis tests such as the detection of MED value are important when considering the use of multiple drugs and the difficulty of obtaining the drug story. The half-life of the drug and whether the patient uses other photosensitizer drugs affects the reliability of the tests. In our study, it was concluded that the photosensitizing properties of dihydropyridine-derived calcium channel blockers were absent. A 7 day period is sufficient for an early phototoxic response, but a 7 day period may not be enough for a late phototoxic response. This is the lack of study. Although 39 patients seem to be statistically significant enough, dihydropyridine-derived calcium channel blockers may be insufficient to reflect the characteristics of the whole population when considering the number of hypertensive patients using it. Studies with more patients can be done in this regard. It is open to investigate what may happen when these drugs are used concurrently with other medicines, what will be the effect in different age groups and over time.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Moseley H. Elementary photobiology and photophysics. J. Ferguson, J.S.Dover(Eds). Photodermatology (pp.:9-13). London: Manson Publishing, 2006.
2. Kochever IE, Taylor CR, Krutman J. Fundamentals of cutaneous photobiology and photoimmunology. In:K.Wolff, L.A.Goldsmith, S.I.Katz, B.A.Gilchrest, A.S.Paller, D.J.Leffel (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (pp.:797-809). 7th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 2008.
3. Scheinfeld NS, Chernoff K, DerekHo MK, LiuYC. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions - an update. Expert Opin Drug Saf 2014:321-340.
4. Endres L, Breit R. UV radiation, irradiation, dosimetry. In: Krutmann J, Höningsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR (eds). Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods (pp.:3-53). Berlin: Springer Verlag, 2000.
5. Moseley H. Phototest equipment. In: J Ferguson, J.S.Dover (Eds). Photodermatology (pp.:14-20). London: Manson Publishing 2010.
6. Becker L, Eberlein-Konig B, Przybilla B. Phototoxicity of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: In Vitro Studies with Visible Light. Acta Derm Venereol 1996; 76: 337-40.
7. Dawe RS, Ibbotson SH. Drug-induced photosensitivity. Dermatol Clin 2014: 363-68.
8. Ferguson J, Leeming MRG. Lack of photosensitising potential of tenidap, a novel anti-rheumatic agent. Br J Clin Pharmac 1995; 39: 63-66.
9. Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin. J Antimicrob Chemother 1997 ;40: 93-98.
10. Jeon HY, Kim JK, KimWG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechingallate supplementation on the minimal erythemadoseand UV-induced skin damage. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22: 137-41.
11. Beattie PE, Dawe RS, Traynor NJ, Woods JA, Ferguson J, Ibbotson SH. Can St John'swort (hypericin) ingestion enhance the erythema response during high-dose ultraviolet A1 therapy? Br J Dermatol 2005: 1187-91.
12. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, et al: Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. Br J Dermatol 2002; 146: 755-63.
13. Jameron H. Dawe R.S. Photosensitizing drugs may lower the narrow-band ultraviolet B(TL-01) minimal erythema dose. Br J Dermatol 2000; 142: 370-93.
14. Neuman NJ, Lehmen P. Photodiagnostic Modalities. In: J.Krutmann, H.Hönigsman, C.A.Elmets, PR. Bergstresser (Eds), Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods. (pp.:367-376.) Berlin: Springer 2009:
15. Kayaalp O. Kardiyovasküler sistem; kalsiyum kanal blokerleri. In: O. Kayaalp(Ed), Türkiye ilaç klavuzu 5 (pp.:99-104). İstanbul: GoldenPrint 2007.

■ Original Article

Evaluation of physical and mechanical properties of glass carbomer cement under in vitro conditions

Cam karbomer simanın fiziksel ve mekanik özelliklerinin in vitro koşullar altında değerlendirilmesi

Esra Ceren TATLI^{1*}, Levent OZER²

¹ Ipek Dental Clinic, Eskisehir/TURKEY

² Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry, Ankara/TURKEY

ABSTRACT

Aim: To evaluate the microtensile bond strength (μ TBS) and microhardness of glass carbomer cement in comparison to conventional glass ionomer cement and compomer.

Material and Methods: The bonding strength test involved 60, second deciduous molar teeth. The dentine bonding strength of the restorative materials was evaluated by a μ TBS test. Failure modes were determined by light microscopy. Plexi-glass molds of 5 × 2 mm (diameter × depth) were used for Vickers' microhardness analysis. Seventy-five samples were evaluated, considering twenty-five samples for each material. The data were statistically analyzed by the Kruskal-Wallis test, at $p \leq 0.05$.

Results: There was no significant difference between the μ TBS of the glass carbomer (2.0 MPa) and glass ionomer (1.7 MPa) ($p > 0.05$). However, the μ TBS of the compomer (9.4 MPa) was higher than the glass carbomer and glass ionomer ($p < 0.001$). No significant difference was found among the three materials, regarding adhesive, cohesive and mixed failure modes ($p > 0.05$). The compomer presented the highest microhardness value, followed by the glass ionomer and finally, the glass carbomer ($p < 0.001$).

Conclusion: The glass carbomer cement showed a lower μ TBS to the dentine than the compomer. Furthermore, the microhardness of the carbomer was lower than the compomer and glass ionomer.

Keywords: Pediatric dentistry; Glass carbomer cement; Compomers; Glass ionomer cements.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı; cam karbomer simanın mikrogerilim bağlanma dayanımı ve mikrosertlik değerlerinin geleneksel cam iyonomer siman ve kompomerle karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Bağlanma dayanımı testinde 60 adet süt 2. molar dişi kullanılmıştır. Bu amaçla dentine uygulanan restoratif materyallerin dentine bağlanma kuvveti "mikrogerilim bağlanma dayanımı testi" ile değerlendirilmiştir. Kopma tipleri 20X büyütmede ışık mikroskobu altında belirlenmiştir. Mikrosertlik testi için 5 mm çapta ve 2 mm derinlikte pleksi-glass kalıplar kullanılmıştır. Her materyal için 25 örnek olacak şekilde 75 örnek değerlendirilmiştir ve materyal mikrosertlikleri 'Vicker's testi' ile incelenmiştir. Elde edilen veriler Kruskal Wallis testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Cam karbomer (2,0 MPa) ve cam iyonomerin (1,7 MPa) dentine bağlanma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, kompomerin ise (9,4 MPa) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek mikrogerilim bağlanma dayanımı gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Cam karbomer siman, cam iyonomer siman ve kompomer restorasyon materyalleri arasında adeziv, koheziv ve karışık kopma tipleri oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p = 0,409$).

Restoratif materyallerin mikrosertlik değerleri arasında ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Mikrosertliği en yüksek dolgu materyali kompomer; mikrosertliği en düşük materyal ise cam karbomer olacak şekilde materyal sertlikleri kompomer > cam iyonomer > cam karbomer olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Cam karbomer siman dentine kompomerden daha düşük mikrogerilim bağlanma dayanımı göstermiştir. Ayrıca mikrosertlik değeri kompomerden ve cam iyonomer simandan daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk diş hekimliği, Cam karbomer siman, Kompomer, Cam iyonomer siman.

Introduction

In recent years, resin-based composites, resin-modified glass ionomers, polyacid-modified resin-based composites (compomers), and glass ionomers have emerged as restorative materials in the restoration of milk teeth. Glass ionomer cement (GIC) is today often preferred as a restorative material in pediatric dentistry because its thermal expansion coefficient is comparable to that of the tooth structure. Within this context, the enamel, dentin, and cement are chemically bonded; and GIC is biocompatible, has anticariogenic properties after fluoride release, and shows less sensitivity to moisture than resins [1,2]. However, GIC also has disadvantages, such as long workability for completion of hardening, difficulty in applying to the cavity, susceptibility to scratching, dehydration in early stages of hardening and finishing, poor finishing and polishing process, roughness of the final surface, as well as poor mechanical properties because of the powder-to-liquid ratio [3,4].

An excellent restorative material should be able to adhere the dentin and the enamel structure. The absence of a material

with this feature and the presence of positive and negative attributes of all existing materials, have led to the search for innovative materials. Glass carbomer cement is a new generation monomer-free restorative material, containing glass and aqueous polyacrylic acid, which is similar to conventional GIC, as well as nano-sized fluorapatite and hydroxyapatite [$\text{HAp: Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] [5,6]. HAp has excellent biocompatibility, and both its composition and chemical composition are similar to dental structure and bone tissue [7]. For the first time in 1984, Yamamoto evidenced improved biocompatibility of conventional GIC by the addition of HAp. Compared to glass carbomer cement, which is a resin-free material, the mechanical properties of GICs are strengthened by the HAp crystals in the material [8]. Glass carbomer cement is manufactured by GCP Dental (The Netherlands) and the term "glass carbomer" has been adopted in the scientific literature, despite being a brand name and a type of glass ionomer. However, unlike conventional GIC, glass carbomer aims to provide remineralization in the oral environment, as particles in the

material help to remineralize decayed enamel and dentin [6,9]. It is claimed that the glass carbomer contains calcium fluorapatite nanocrystals that can act as a core for remineralization and initiate fluorapatite formation [9]. Based on the characteristics of this nanotechnologic approach and process, glass carbomer cement contains less matrix and more filler than GIC [10]. To fluorapatite conversion, the glass particles in the contents are smaller in size than the GIC [11]. The liquid of glass carbomer cement is polyacrylic acid. Similar to high-viscosity GICs, incorporation of the nanoparticles may also provide improved compressive strength and might wear resistance [12].

The clinical application of glass carbomer cement is similar to conventional GIC. However, in order to set the glass carbomer, dentists must use a high-energy light device in the final step [12-14]. It has been reported by specialists that through the application of heat, the compression strength of the material is increased and the clinical outcome is improved [12-15]. Furthermore, the chair time is shortened because of the accelerated curing reaction with heat application [15].

Application of a surface protector may improve the surface and insulation properties of the glass carbomer cement should be applied before the light-curing stage [12,13]. The GCP glass carbomer surface protector is a monomer-free, silicone-based material that protects the restoration from the initial curing reaction, moisture as well as saliva exposure the second phase's dehydration. It furthermore facilitates the shaping and polishing of the filler [14].

Due to the lack of published data regarding the clinical use of glass carbomer cement, laboratory tests are gaining importance in the evaluation of its physical properties. This study, compared the microtensile bond strength (μ TBS) of a glass carbomer cement, GIC and compomer.

Material and Methods

μ TBS Test

Sixty, second deciduous molar teeth with no caries, cracks or defects were used. Their use in research was approved by the Ankara University Ethics Committee (2015/12-11). The teeth were stored at room temperature in a 0.2% thymol solution for 3 months maximum. The buccal enamel surfaces were sanded with a silicon carbide abrasive (600, 800, and 1200 grit) under water cooling in a horizontal rotary sander (Gripo 2V Grinder Polisher, Metkon Instruments Ltd, Bursa, Turkey), to obtain flat dentin surfaces. The teeth were divided into three groups: (n=20): (1) compomer (Dyract Extra, Dentsply,

Konstanz, Germany) + bond (Prime&Bond NT, Dentsply Sirona, NY, USA); (2) conventional GIC (SDIRiva Self Cure, Bayswater, Australia); and (3) glass carbomer cement (Glass Carbomer Products, GCP Dental, Leiden, The Netherlands).

In the first group, a double bond (Prime & Bond NT) was applied to the dentin surfaces. All samples were treated with a GCP CarboLED CL-02 lamp (1850 mW cm²) (GCP Dental) for 10 s, to standardize the dentin surfaces in the compomer group. Subsequently, the compomer, conventional GIC, and glass carbomer cement was applied with a thickness of 2 mm, by using transparent plastic molds of 5 mm length and diameter. The compomer was polymerized for 20 s and the glass carbomer cement for 90 s, with the high-energy LED device. The specimens were stored in artificial saliva (mmol/L): CaCl₂·2H₂O (0.7), MgCl₂·6H₂O (0.2), KH₂PO₄ (4.0), KCL (30), HEPES solution (20), NaN₃ (3.0) at 37°C for 24 h, as recommended by the manufacturer (GCP Glass Carbomer). For the μ TBS test, the samples were cut to obtain approximately 1.0×1.0 mm sticks and mounted in a universal testing machine (Micro Tensile Tester, Bisco Inc., Schaumburg, IL, USA) at a crosshead speed of 1 mm/min, creating fracture at the interface of the restorative materials and dentin. The rupture force was recorded (N), and then the units of the measured μ TBS values were converted to megapascal (MPa) (N/surface area = MPa). The failure modes were evaluated, with a digital stereomicroscope (Leica MZ12, Meyer Instruments, Houston, TX, USA) at 20× magnification and classified as adhesive, cohesive and mixed.

Vicker's Microhardness Test

Twenty-five disk-shaped specimens of each material were prepared using a split plexi-glass mold (5 × 2 mm). The plexi-glass molds were placed on transparent bands on glass (SNA, Universal Strips, Germany). The glass carbomer samples were light-cured with the LED device for 90 s, and the compomer samples were light-cured for 20 s. The specimens were stored in artificial saliva. The microhardness test was conducted on the top surface of the samples, using Vicker's microhardness tester (Zwick/Roell ZHV 10, Germany), with 200 g load and 17 s dwell time. The hardness was measured at three different points on a single surface of the restorations, and the average value was calculated afterwards. The formed traces were also examined by light microscopy at 200× magnification.

Statistical Analysis

Data was statistically analyzed by the Kruskal-Wallis test at $p \leq 0.05$. During this process, a Bonferroni correction was made to control the Type I error in all possible multiple comparisons.



Results

μTBS

While the μTBS values of the test groups (Table 1) revealed no significant difference between the glass carbomer and glass ionomer ($p>0.05$), the compomer presented the highest μTBS ($p<0.001$). There was no statistically significant difference found among the glass carbomer cement. As well as, no significant difference was found among the three materials, regarding adhesive, cohesive and mixed failure modes ($p>0.05$).

Table 1: Microtensile bond strength of Compomer, Glass Ionomer and Glass Carbomer restorative materials.

Group	Microtensile bond strength (MPa)
Compomer *	9.4 (14.12) *
Glass ionomer	1.7 (1.05)
Glass carbomer	2.0 (1.19)

† Kruskal Wallis test, a: The difference between the compomer group and the glass ionomer group was statistically significant ($p<0,001$), b: The difference between the compomer group and glass carbomer group was statistically significant ($p<0,001$).

Vicker's Microhardness

Significant differences were found in the Vicker's surface microhardness values of the three types of material ($p<0.001$) (Table 2). The compomer displayed the highest microhardness value, followed by the glass ionomer and, finally, the glass carbomer.

Table 2: Microhardness values of Compomer, Glass Ionomer and Glass Carbomer restorative materials.

Group	Microhardness (VHN)
Compomer *	118.7 (8.67) *
Glass ionomer *	92.3 (9.83) *
Glass carbomer	66.0 (4.50)

†Kruskal Wallis test, a: The difference between the compomer group and the glass ionomer group was statistically significant ($p<0,001$), b: The difference between the compomer group and the glass carbomer group was statistically significant ($p<0,001$), c: The difference between the glass carbomer group and the glass ionomer group was statistically significant ($p<0,001$).

Discussion

GICs and compomers are frequently used as restorative materials in deciduous teeth[16,17]. The GIC has various advantages, such as chemical bonding to the dentine and fluoride release. These physical and chemical properties make the glass ionomer the ideal restorative material in pediatric dentistry[18]. Consequently, the compomer and GIC have been preferred as control materials for understanding the physical and mechanical properties of glass carbomer cement.

Stress occurs between the tooth surface and the restorative material, due to the effects of temperature changes in the mouth throughout the day. This stress affects the interconnection of the material and the tooth surface. Therefore, when evaluating the suitability of a material presented in clinical dental practice, the bonding strength to dental enamel becomes very important. When the μTBS values of the restorative materials were examined, it was found that the compomer had the highest bond strength, while the glass carbomer and the GIC had similar bond strengths. There are no current publications that have tested the μTBS of glass carbomer cement. However, previous studies have evaluated the bond strength of the glass carbomer cement to dentine, using various methods.

Koenraads et al. (2009) compared the compressive strengths of glass carbomer cement, composite and reinforced GIC and reported higher values for the composite than GIC and glass carbomer cement, and found no significant difference between the GIC and glass carbomer cement[19]. Lucas et al. (2003) assessed the shear bond strength of HAp-reinforced GIC to dentine in comparison with conventional GIC and reported results consistent with this study. The bonding was measured from 15 min to 56 days, and no difference was found between the two materials[11]. The bonding strength of the GIC to dentine is thought to be higher under invivo than invitro conditions because the vital tooth contains moisture and it supports dentin-GIC bonding[20].

In glass ionomer-based materials no acid or bonding application is used. Therefore, after the application of the material to the flat dentin surface as a part of the μTBS test deterioration of the dentin and GIC connection occurred, in addition to the loss of the sample. Hence, this may explain why no previous study has evaluated the bonding of glass carbomer cement to dentine with the GIC, by using the μTBS test. Although there was no statistically significant difference between the μTBS values of the glass carbomer cement and GIC, more GIC samples were lost than the glass carbomer cement group during the testing stages, which implies that the glass carbomer cement shows better bonding to dentin than GIC. Similarly, Glavina et al. (2009) found that the shear bond value of the glass carbomer was significantly superior to the conventional glass ionomer, and therefore, the glass carbomer could be used safely in the clinic[21].

One of the most crucial physical properties that contribute to the clinical success of restorative materials is surface

microhardness and the mechanical properties of restorative materials. Surface microhardness enhances resistance to scratching and abrasion and also affects clinical success by preventing the material from ready deformation against various forces[22]. In this study, the compomer had the highest microhardness value, followed by the GIC and glass carbomer, respectively. These results concur with Menne-Happ and Ilie (2013), whom investigated the influence of heat and surface protective application on the mechanical properties of glass carbomer cement compared to the resin-modified GIC. Furthermore, in their study, the hardness of the glass carbomer cement ranged from 62.3–67.4 VHN, which is comparable to that found in the current work[14]. Although Yap et al. (2002) showed that the addition of HAp increased the hardness of GIC, this conflicts with the results of this study[23]. Although the glass carbomer cement has been reported to increase the pressure and wear resistance of nano-sized filler particles [24], in the present study, the glass carbomer cement had a lower microhardness value than the control materials.

The differences in hardness values can be attributed to the physical characteristics, chemical composition, and filler content properties of each material[25]. Chung and Greener (1990) observed that high surface hardness values were measured in materials with a high filler content[26]. In result of this study, compomer showed considerably high surface hardness values compared to the other tested restoration materials. This result can be explained in relation to the filler content of the material. Although the filler content of the glass carbomer cement is higher than the GIC, the hardness value was lower, due to other chemical properties of the material or to the smaller-sized glass particles present in the contents relative to the GIC.

During the microhardness measurement of our study, crack lines were detected in the glass carbomer cement samples when examined under the light microscope (figure 1,2). Likewise, Chen et al. (2010), Çehreli et al. (2013), and Menne-Happ and Ilie (2013) also reported that in the glass carbomer group, catastrophic internal and surface crack lines, resembling ice cracks, were evident in specimens[12,14,27]. Besides micro-leakage along the cavity walls and the pulpal floor, Çehreli et al. (2013) evidenced dye penetration within the crack lines, suggesting the severity of the loss of integrity[12]. In our study, it was thought that these broken lines were caused by the low hardness of the material.

Also, the only in-vivo study about the glass carbomer cement was recently published. After 12 months follow up, glass

carbomer cement showed lower survival rates compared to two different high-viscosity glass ionomer cement [28]. This result is an important indicator for the success of glass carbomer cement.

Conclusion

Within the limitations of this study, the following conclusions were drawn;

1. Microtensile bond strength values of compomer was higher than glass carbomer and glass ionomer.
2. The microhardness and μ TBS values of the glass carbomer were lower than both, the compomer and glass ionomer, highlighting two major disadvantages of this material.
3. Also use of a high-energy CarboLED device for an extended period limits the clinical utilization of the glass carbomer, by increasing the chair time.

In order to ensure a routine use process, of the glass carbomer in pediatric dentistry clinics, other mechanical properties should further be tested in future in-vivo and in-vitro studies.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Guideline on pediatric restorative dentistry. *Pediatr Dent* 2012; 37: 15-6.
2. Cefaly DFG, Valarelli FP, Seabra BGM, Mondelli RFL, Navarro MFL. Effect of time on the diametral tensile strength of resin-modified restorative glass ionomer cements and compomer. *Braz Dent J* 2001; 12: 201-4.
3. Dowling AH, Fleming JP. Are encapsulated anterior glass-ionomer restoratives better than their hand-mixed equivalents? *J Dent* 2009; 37: 133-40.
4. Mount GJ, Makinson O F. Glass-ionomer restorative cements: clinical implications of the setting reaction. *Operative Dentistry* 1982; 7: 134-41.
5. Botsali MS, Tokay U, Özmen B, Cortcu M, Koyuturk AE, Kahvecioğlu F. Effect of new innovative restorative carbomised glass cement on intrapulpal temperature rise: an ex-vivo study. *Braz Oral Res* 2016; 30: 1-7.
6. Gorseta K, Borzabadi-Farahani A, Moshaverinia A, Glavina D, Lynch E. Effect of different thermo-light polymerization on flexural strength of two glass ionomer cements and a glass carbomer cement. *J Prosthet Dent* 2017; 118: 102-7.



7. Arita K, Yamamoto A, Shinonaga Y et al. Hydroxyapatite particle characteristics influence the enhancement of the mechanical and chemical properties of conventional restorative glass ionomer cement. *Dental Materials Journal* 2011; 30: 672-83.
8. Arita K, Okada K. Glass powder for glass ionomer cement. JP Patent No. 354509, 2001.
9. Zainuddin N, Karpukhina N, Law RV, Hill RG. Characterisation of a remineralising Glass Carbomer ionomer cement by MAS-NMR Spectroscopy. *Dental Materials* 2012; 28: 1051-58.
10. Gorseta K, Glavina D, Borzabadi-Farahani A et al. One-year clinical evaluation of a glass carbomer fissure sealant, a preliminary study. *Eur J Prosthodont Rest Dent* 2014; 22: 67-71.
11. Lucas ME, Arita K, Nishino M. Toughness, bonding and fluoride-release properties of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. *Biomaterials* 2003; 24: 3787-94.
12. Cehreli SB, Tirali RE, Yalcinkaya Z, Cehreli ZC. Microleakage of newly developed glass carbomer cement in primary teeth. *European Journal of Dentistry* 2013; 7: 15-21.
13. GCP Glass Carbomer, User Instructions. Available at: (<https://gcp-dental.com/wp-content/uploads/2012/08/Instructions-of-use-glass-fill-UK.pdf>), Accessed: 24.10.2017 2011.
14. Menne-Happ U, Ilie N. Effect of gloss and heat on the mechanical behaviour of a glass carbomer cement. *Journal of Dentistry* 2013; 41: 223-30.
15. Gorseta K, Skrinjaric T, Glavina D. The effect of heating and ultrasound on the shear bond strength of glass ionomer cement. *Coll Antropol* 2012; 36: 1307-12.
16. Hammouda IM, Al-Wakeel EE. Effect of water storage on fluoride release and mechanical properties of a polyacid-modified composite resin (compomer). *J Biomed Res* 2011; 25: 254-58.
17. Shivayogi MH, Divyata K, Chandrashekhar MB et al. Comparative assessment of conventional composites and coloured compomers in permanent molars of children with mixed dentition: A pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11: 69-72.
18. Shruthi AS, Nagaveni NB, Poornima P, Selvamani M, Madhushankari GS, Subba Reddy VV. Comparative evaluation of microleakage of conventional and modifications of glass ionomer cement in primary teeth: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2015; 33: 279-84.
19. Koenraads H, Kroona GVD, Frenckenb JE. Compressive strength of two newly developed glass-ionomer materials for use with the Atraumatic Restorative Treatment (ART) approach in class II cavities. *Dent Mater* 2009; 25: 551-56.
20. Mason PN, Ferrari M. In vivo evaluation of glass ionomer cement adhesion to dentin. *Quintessence Int* 1994; 25: 499-504.
21. Glavina D, Gorseta K, Negovetic-Vranic D, Skrinjaric I. Enamel shear-bond strength of Glass Carbomer after heating with three polymerization units. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 41-45.
22. Farahat F, Daneshkazemi AR, Hajiahmadi Z. The effect of bulk depth and irradiation time on the surface hardness and degree of cure of bulk-fill composites. *Journal of Dental Biomaterials* 2016; 3: 284-91.
23. Yap AUJ, Pek YS, Kumar RA, Cheang P, Khor KA. Experimental studies on a new bioactive material: HA Ionomer cements. *Biomaterials* 2002; 23: 955-62.
24. Olegari IC, Malagrana APVFP, Kim SSH et al. Mechanical properties of high-viscosity glass ionomer cement and nanoparticle glass carbomer. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterials* 2015; 2015: 4-9.
25. Sonmez IS, Ekici S, Oba AA. Evaluation of microhardness of different posterior composite resin materials. *J Dent Fac Ankara Uni* 2008; 35: 61-6.
26. Chung KH, Greener EH. Correlation between degree of conversion, filler concentration and mechanical properties of posterior composite resins. *J Oral Rehabil* 1990; 17: 487-94.
27. Chen X, Cuijpers V, Fan M, Frencken JE. Marginal leakage of two newer glass-ionomer-based sealant materials assessed using micro-CT. *Journal of Dentistry* 2010; 38: 731-35.
28. De França Lopes CMC, Schubert EW, Martins AS, et al. Randomized clinical trial of art class II restorations using two glass ionomer cements: one-year follow-up. *Pediatr Dent* 2018; 40: 98-104.

■ Orijinal Makale

Karotis stentlemede yaş ve peroperatif morbidite ilişkisi

The association between age and peroperative morbidity in carotid stenting cases

Gürdal ORHAN*¹, Ergün DAĞLIOĞLU²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Karotid arter stenozu ileri yaş olgularda görülen bir hastalıktır. Karotid stenozu tedavisinde uygulanan karotis stentlemede peroperatif morbidite ve mortalitenin yaşa bağlı arttığı belirtilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2017 Ocak ve 2018 Ağustos tarihleri arasında karotis stentleme yapılan 106 olgu analiz edilmiş olup yaş ve risk faktörleri ile peroperatif morbidite ve mortalite ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: 106 olgunun analiz edildiği bu çalışmada 55 yaş altı görülen olgularda 2 olguda görülen hipotansiyon dışında herhangi bir morbidite gözlenmemiştir. 75 yaş ve üzeri olgularda ise hipotansiyon görülmemiş olup 55 yaş altı gruba göre daha fazla morbidite mevcuttur. 55-65 yaş arası yer alan grupta ise 1 olguda afazi, 1 olguda sol homonim hemianopsi, 1 mortalite olmuştur. 65-75 yaş arası grupta ise 2 olguda kısmi parezi, 1 olguda disfazi gözlenmiş ve 1 olguda postoperatif eksitus olmuştur. 75 yaş üzeri grupta ise 1 olguda silik hemiparezi, 1 olguda kranial sinir parezisi ve gözlerde deviasyon görülmüş olup postoperatif dönemde nöbet görülen 1 olgu ise eksitus olmuştur. Yaş artışı ile birlikte peroperatif morbidite ve mortalite oranlarında artış olduğu oransal olarak görülse de anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilememektedir. Hipotansiyonun ise yaşla birlikte azaldığı görülmektedir.

Sonuç: 55 yaş altı karotis stentlemede risk minimal olup hipotansiyon oransal olarak fazla görülmekte, 75 yaş üzeri grupta da hipotansiyon görülmeyip komplikasyonlar artış göstermektedir.

Anahtar kelimeler: yaş; karotid arter stentleme; peroperatif morbidite

Sorumlu yazar*: Gürdal Orhan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: gurdalorhan42@yahoo.com

Received: 14.11.2018 accepted: 17.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.482561

ABSTRACT

Aim: Carotid artery stenosis is a geriatric population disease. It was considered that advanced age is related to increased perioperative morbidity and mortality during carotid stenting.

Material and Methods: The study population includes 106 patients who were treated with carotid stenting at Ankara Numune Education and Research Hospital between January 2017 and August 2018. The aim of the study is to find the correlation between age and perioperative morbidity and mortality rates.

Results: The group of patients below 55 years of age didn't develop any morbidity except marked hypotension in 2 patients. Patients aged over 75 did not develop any hypotension and morbidity in this group is relatively high compared to patients below 55 years of age. Age group between 55 and 65 developed 1 aphasia, 1 homonymous hemianopia and 1 mortality. There were 1 dyspasia, 2 hemiparesis and 1 mortality in patients between 65 and 75 years of age. Morbidity over 75 years of age included 1 hemiparesis, 1 cranial nerve paresis and 1 mortality. No correlation was found between age groups except patients below 55 years of age. An increased morbidity and mortality rate was noted with advanced age though a statistical correlation can not be applied. Hypotension was noted to decrease with advanced age.

Conclusion: The risk of carotid stenting below 55 years of age is minimal except hypotension risk however perioperative morbidity and mortality is more pronounced with advanced age without any hypotension.

Keywords: age; carotid artery stenting; perioperative morbidity

Giriş

Karotid arter stenozu genel olarak geriyatrik hasta grubunda görülen bir hastalıktır [1,2]. Karotid stenozu tedavisinde gerek endarterektomi ve stentleme etkin bir yöntem olup karşılaştırmalı pek çok çalışma mevcuttur [3,4]. Karotid stenozu tedavisinde stent ile tedavinin getirdiği morbidite ve mortalite riskinde yaşa bağlı bir artış olup olmadığı hakkında randomize ve çift kör çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Ancak şu bir gerçektir ki ileri yaş olgularında aterosklerozdaki artış ve damarların tortiyositesi peroperatif morbiditeyi arttıran bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır [5,6]. Ayrıca yaş ilerledikçe artan komorbidite gibi pek çok faktör bu olgularda stentleme sırasında görülebilen komplikasyon riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada Ankara Numune Hastanesinde 2017 Ocak ve 2018 Ağustos tarihleri arasında karotid arter stenozu nedeniyle stentleme yapılan 106 işlem ve 104 olgunun yaşa bağlı olarak morbidite ve mortalite riski analiz edilmektedir. Bu olguların peroperatif morbidite ve mortalitesi ile yaş ilişkisi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada istatistiksel olarak bu 4 yaş grubu arasındaki fark analiz edilmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma grubunda SBÜ Ankara Numune Hastanesi Nöroloji kliniği tarafından Nöroşürüjî-Radyoloji kliniği ile birlikte klinik takip ve tedavisi gerçekleştirilen 106 karotis stent olgusunu

içermektedir. Olguların başvuru tarihleri ele alınarak 2017 Ocak ve 2018 Ağustos tarihleri arasında tedavi edilen 106 stentleme analiz edilmektedir. Olguların en önemli risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve daha önce inme veya TIA (transient iskemik atak) benzeri bir atak geçirip geçirmediği yer almaktadır. Olgular yaşa göre 55 yaş altı, 55-65 yaş arası, 65-75 yaş arası grup ve 75 yaş üstü olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır.

Bu çalışmada yer alan tüm olgularda Protege RX karotis stent (Medtronic Inc., USA) karotis stent endovasküler olarak femoral arterden gönderilen bir uzun kılavuz kateter (sıklıkla Neuron MAX 088 guiding sheath, Penumbra Inc., USA) içerisinden gönderilmektedir. Femoral arterden sağlanan erişim ile lokal anestezi altında gerçekleştirilen tüm işlemlerde monitorizasyon ve gerektiğinde medikal müdahale uygulanacak şekilde hazırlık yapılmıştır. Hastaların büyük bir kısmında Spider FX embolik koruma sistemi (Spider FX embolic protection device, Medtronic Inc., USA) ve balon ile pre ve postdilasyon uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler OpenEpi istatistik programı kullanılmıştır (8). Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı ve yüzde dağılımlar kullanılmıştır. Yüzdeler arası farkın değerlendirilmesi için Binomial Oranlar için Tek Örneklem Testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

104 olgudaki 106 stentlemenin analiz edildiği bu çalışmada semptomatik ve semptomatik olmayan olgular bir arada analiz edilmektedir.

Kerotis stentleme yapılan vakaların 11'i (%9,8) koroner arter hastalığı tanısı alarak medikal tedavi almakta iken, 8'inin (%7,1) koroner stent öyküsü, 20'sinin (%17,9) ise koroner bypass cerrahisi geçmişi bulunmaktadır. Vakaların 59'unda (%52,7) ise hipertansiyon, DM ve diğer risk faktörleri mevcuttur. Vakaların 14'ünde (%12,5) ise herhangi bir risk faktörü mevcut değildir. Toplam 104 olguda 112 risk faktörü (aynı olguda birden fazla risk faktörü görülebilmesi sebebiyle) analiz edilmiştir. Hipertansiyon, DM ve diğer risk faktörlerine sahip olma, risk faktörü olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken ($p<0,001$), diğer komorbidite sıklıkları ile risk faktörü olmama durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: Karotis Stentleme Yapılan Vakaların Komorbidite Görülme Sıklıkları

	Sayı	Yüzde	p değeri
Koroner arter hastalığı olup medikal tedavi alan	11	9,8	0,391
Koroner stent öyküsü olan	8	7,1	0,086
Koroner bypass cerrahisi olan	20	17,9	0,086
Hipertansiyon, DM ve diğer risk faktörleri olan	59	52,7	<0,001
Risk faktörü olmayan	14	12,5	
Toplam karotis stentleme yapılan vaka	112	100,0	

Tablo 3: Karotis stentleme yapılan vakalardaki peroperatif morbidite ve mortalitenin yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş Dağılımı								Toplam	
	<55 yaş		55-65 yaş arası		65-75 yaş arası		>75 yaş			
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Minör morbidite	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100,0
Majör morbidite	0	0,0	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100,0
Mortalite	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100,0
Derin hipotansiyon	2	22,2	5	55,6	2	22,2	0	0,0	9	100,0
Toplam Vaka	8	7,7	32	30,8	42	40,4	22	21,2	104	100,0

55 yaş altı görülen olgularda 2 olguda görülen hipotansiyon dışında herhangi bir morbidite gözlenmemiştir. 55-65 yaş arası yer alan grupta (32 olgu) ise 1 olguda afazi, 1 olguda sol homonim hemianopsi, 1 olgu ise akut inme ile gelecek GCS 11 olan skoru postoperatif dönemde GCS 5 olmuştur. Bu olgu sonrasında eksitus olmuştur. Toplam 5 olguda ise hipotansiyon görülmüştür. 65-75 yaş arası grupta (42 olgu) ise 2 olguda kısmi parezi, 1 olguda disfazi gözlenmiş ve 1 olguda postoperatif eksitus olmuştur. 75 yaş üzeri grupta ise 1 olguda

Kerotis stentleme yapılan vakaların 35'inde (%33,0) inme hikâyesi bulunmamakta iken, 10'unda (%9,4) ilk 24 saatte inme hikayesi, 27'sinde (%25,5) 6 haftadan kısa süreli inme hikayesi ve 34'ünde (%32,1) 6 haftadan uzun süreli inme hikayesi mevcuttur. Buna göre; ilk 24 saatte inme geçiren hastaların sıklığının inme-TIA öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az prezente olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bununla birlikte 6 haftadan daha az süreli inme hikâyesi olma sıklığında ve 6 haftadan uzun süreli inme öyküsü olma sıklığında inme-TIA öyküsü olmama sıklığına göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,098$ ve $p=0,836$) (Tablo 2).

Tablo 2: Karotis stentleme yapılan vakalarda inme ve TIA hikâyesi

	İnme 0-24 saat	İnme <6 hafta	İnme >6 hafta	İnme-TIA hikâyesi yok	Toplam Karotis Stentleme Yapılan Vaka
Sayı	10	27	34	35	106
Yüzde	9,4	25,5	32,1	33,0	100,0
p değeri	<0,001	0,098	0,836		

Kerotis stentleme yapılan vakalardaki peroperatif minör morbidite geçirenlerin 1'i 55-65 yaş arasında, 1'i 65-75 yaş arasında ve 1'i 75 yaş üzerinde iken, majör morbidite geçirenlerin 1'i 55-65 yaş arasında, 2'si 65-75 yaş arasında ve 1'i 75 yaş üzerindedir. Mortalite gelişen vakaların 1'i 55-65 yaş arasında, 1'i 65-75 yaş arasında ve 1'i 75 yaş üzerindedir. Ayrıca derin hipotansiyon gelişen vakaların 2'si 55 yaş altında, 5'i 55-65 yaş arasında ve 2'si 65-75 arasındadır (Tablo 3). Burada görülme sayılarının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak arada fark değerlendirilememektedir.

silik hemiparezi, 1 olguda kranial sinir parezi ve gözlerde deviasyon görülmüş olup postoperatif dönemde nöbet görülen 1 olgu ise eksitus olmuştur

Tartışma

Bu çalışmada kliniğimizde karotid arter stenozu nedeniyle stentleme yapılan olgularda yaşa bağlı olarak morbidite ve mortalitenin ilişkisi araştırılmaktadır. Özellikle karotis stentleme yapılan olgularında risk faktörlerinden bağımsız olarak yaşın getirdiği morbidite ve mortalite riski önemlidir.

Karotid arter hastalığı olan olgularda geçirilmiş inme ve TIA benzeri semptomların mevcudiyeti ve bunların peroperatif morbidite ve mortalite ile ilişkisi önemlidir. Stentleme yapılan olgularda özellikle koroner arter hastalığı mevcudiyetinin endarterektomi riskini arttırdığı bilinmektedir [8,9]. Özellikle 80 yaş ve üzeri grupta bu risk maksimum olarak bildirilmektedir [10]. Benzer şekilde hipertansiyon, diabetes mellitus ve benzeri komorbiditelerin karotis stentlemede peroperatif morbiditeyi arttırdığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada yapılan yaşa bağlı analizde özellikle 55 yaş altında hemen hiçbir morbidite gözlenmeyip yaşın artması ile peroperatif morbidite ve mortalitenin arttığı gözlenmektedir. Yaşa bağlı morbidite ve mortalite riskinde artış olmakla birlikte yaş gruplarına göre yapılan analizde yaş artışı ile risk artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yaşa bağlı risk faktörlerinin artışında özellikle arkus aorta, ana karotid arter ve diğer vasküler yapılarda kalsifikasyon ve aterosklerozda artışın peroperatif komplikasyonlardaki artış ile ilişkisi olduğu söylenebilir [5,6] Diğer yandan yaş arttıkça kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara karşı hassasiyetin arttığı söylenebilir. Benzer bir şekilde daha önce geçirilen inme veya TIA (geçici iskemik atak) benzeri bir tablo nedeniyle serebral rezervde yaşa bağlı düşme buna sebebiyet verebilir [11]. Karotis stentlemede yaş artışı ile riskin arttığına dair literatürde yapılan çalışmalar özellikle 75 yaş üzeri riskin arttığını işaret etmektedir [12-15]. Yaşı 55 ve altında olan karotis stentleme olgularında komplikasyonların oldukça az ve 75 yaş üstü olgularda ise peroperatif morbidite ve mortalitenin oransal olarak artması artan yaşın riski stentlemede riski arttırdığını göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm bunlara karşın artan yaş ile diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner hastalığı gibi pek çok komorbiditenin de arttığı düşünülerek bu komorbiditelerden bağımsız bir şekilde yaşa bağlı bir risk hesaplanması da ayrıca güçtür.

Karotis stentlemede postoperatif dönemde hipotansiyon önemli bir morbidite nedenidir [16-18]. Kontralateral karotis stenozu ve diabetes mellitusu olan olgularda hipotansiyonun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [17]. Preoperatif hipertansiyonu olup 2 ve daha fazla antihipertansif tedavi alan olgularda postoperatif hipotansiyonun daha çok görüldüğü saptanmıştır [16]. Ama tüm bunlara karşın literatürde postoperatif hipotansiyon ile diğer risk faktörleri arasında bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur [19]. Bu çalışmada karotis stentleme işlemi sonrasında erken dönemde

görülen hipotansiyonun 75 yaş üstü olgularda görülmemesi dikkat çekicidir. Özellikle 55 yaş altı grupta yer alan 8 olgunun 2'sinde (%25) görülmesi, 55-65 yaş arası %16 ve 65-75 yaş arası grupta ise %4.8 oranında görülmesi yaşla birlikte hipotansiyon riskinin azaldığını göstermektedir. Bu bulgu daha önceki çalışmalarda yaşla birlikte artan ateroskleroz ve karotid arter duvar kalsifikasyonu gibi risk faktörlerinin de önemli olmadığını bildiren önceki çalışmaları kısmen destekleyen bir bulgudur [17,18]. Yaşta artış ile birlikte karotid arter duvarının elastisite ve hassasiyetinin azaldığı söylenebilir.

Sonuç

Karotis stentlemede yaşla birlikte peroperatif morbidite ve mortalite oranlarında artış görülmektedir. Özellikle 55 yaş ve altı olgularda risk minimal olup 75 yaş ve üzerinde ise peroperatif morbidite ve mortalite riski belirgin olarak artar.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Wendorff C, Wendorff H, Kuehnl A, Tsantilas P, Kallmayer M, Eckstein HH, Pelisek J. Impact of sex and age on carotid plaque instability in asymptomatic patients-results from the Munich Vascular Biobank. *Vasa* 2016; 45: 411-16.
2. Ballotta E, Toniato A, Da Roit A, Lorenzetti R, Piatto G, Baracchini C. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis in the very elderly. *J Vasc Surg* 2015; 61: 382-88.
3. Mo D, Wang B, Ma N, Gao F, Miao Z. Comparative outcomes of carotid artery stenting for asymptomatic and symptomatic carotid artery stenosis: a single-center prospective study. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 126-29.
4. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374: 1011-20.
5. Lam RC, Lin SC, DeRubertis B, Hyncek R, Kent KC, Faries PL. The impact of increasing age on anatomic factors affecting carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2007; 45: 875-80.
6. Lin SC, Trocciola SM, Rhee J et al. Analysis of anatomic factors and age in patients undergoing carotid angioplasty and stenting. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 798-804.
7. Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public health reports* 2009; 124: 471-74.

8. Nam HJ, Heo SH, Kim BJ, San Lee J, Youn HC, Lee JS, Kwon SU, Bushnell CD, Chang DI. Long-Term Outcome After Carotid Endarterectomy in Patients with Ischemic Heart Disease. *World Neurosurg* 2018; 110: 806-14.
9. Antoniou GA, Georgiadis GS, Georgakarakos EI, Antoniou SA, Bessias N, Smyth JV, Murray D, Lazarides MK. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly. *JAMA Surg* 2013; 148: 1140-52.
10. Nanto M, Goto Y, Yamamoto H, Tanigawa S, Takado M, Ogawa T, Nakahara Y. Periprocedural Outcomes of Carotid Artery Stenting in Elderly Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 103-7.
11. Roubin GS, Iyer S, Halkin A, Vitek J, Brennan C. Realizing the potential of carotid artery stenting: Proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation* 2006; 113: 2021-30.
12. Antoniou GA, Georgiadis GS, Georgakarakos E, Antoniou SA, Bessias N, Smyth JV, Murray D, Lazarides MK. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly. *JAMA Surg* 2013; 148: 1140-52.
13. Qureshi AI, Chaudhry SA, Qureshi MH, Suri MF. Rates and predictors of 5-year survival in a national cohort of asymptomatic elderly patients undergoing carotid revascularization. *Neurosurgery* 2015; 76: 34-41.
14. Ledwoch J, Staubach S, Segerer M, Strohm H, Mudra H. Carotid artery stenting in clinical practice depending on patient age. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 451-60.
15. Lin CM, Chang YJ, Liu CK, Yu CS, Lu HH. First-ever ischemic stroke in elderly patients: predictors of functional outcome following carotid artery stenting. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 985-95.
16. Rubio G, Karwowski JK, DeAmorim H, Goldstein LJ, Bornak A. Predicting Factors Associated with Postoperative Hypotension following Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg* 2018 pii: S0890-5096(18)30571-5.
17. Gökçal E, Niftaliyev E, Deniz Ç, Ergelen M, Güzel V, Göktekin Ö, Asil T. Prolonged hypotension after carotid artery stenting: incidence, predictors and consequences. *Acta Neurochir* 2017; 159: 2081-87.
18. Cirbian J, Echaniz G, Gené A, Silva L, Fernández-Valenzuela V, de Nadal M. Incidence and timing of hypotension after transcervical carotid artery stenting: correlation with postoperative complications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 1013-18.
19. Nanto M1, Goto Y, Yamamoto H, Tanigawa S, Takeuchi H, Nakahara Y, Tenjin H, Takado M. Complications and Predictors of Hypotension Requiring Vasopressor after Carotid Artery Stenting. *Neurol Med Chir* 2017; 57: 115-21.

■ Orijinal Makale

Kist hidatik olgularında cerrahi tedavi: 32 hastanın Analizi

Surgical treatment in cyst hydatic cases: Analysis of 32 patients

Faruk PEHLİVANLI*, Oktay AYDIN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale/TURKEY

ÖZ

Amaç: Kist hidatik hastalığı ülkemizde halen yaygın bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada cerrahi tedavi uygulanan kist hidatik olgularının demografik özelliklerinin, ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar bulgularının ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metodlar: Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında kist hidatik hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastalar alındı ve bunlara ait yaş, cinsiyet, kistin yerleşim yeri, kist sayısı, kist boyutu, uygulanan cerrahi yöntem ve cerrahiye ikincil komplikasyonlar, hastanede kalış süresi bilgileri ve rutin kan biyokimyasal parametreler incelendi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 32 hasta (24 kadın, 8 erkek) alındı. Olguların 30 tanesinde karaciğer yerleşimli kist hidatik saptandı. Hastaların 20 tanesinin kistlerin karaciğerin sağ lobuna, 7 tanesinde sol lobuna, 3 tanesinde karaciğerin her iki lobuna birden yerleştiği bulundu. Karaciğerde kist yerleşiminin olmadığı 2 hastadan birinde izole kemik ve diğerinde izole dalak yerleşiminin olduğu görüldü. Cinsiyet, kistin boyutu, kist sayısı, kistin yerleşim yeri bakımından hastalar gruplara ayrıldığında ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Korelasyon analizinde cinsiyet, kistin boyutu, kist sayısı, kistin yerleşim yeri ile ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar değerleri arasında korelasyon bulunamadı. Ameliyat sonrası 23 hastada komplikasyon görülmezken 3 hastada safra fistülü, 3 hastada akciğer embolisi ve 3 hastada yara enfeksiyonu görüldü.

Sonuç: Kist hidatiğin sıklıkla kadınlarda görüldüğü ve karaciğere yerleştiği bulundu; ancak diğer organlara da yerleşebileceği düşünüldü. Cinsiyetin, kistin boyutunun, sayısının ve yerleşim yerinin biyokimya laboratuvar değerlerini etkilemediği görüldü.

Anahtar kelimeler: kist hidatik; cerrahi tedavi; komplikasyon

Sorumlu Yazar*: Faruk Pehlivanlı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kırıkkale/TURKEY

E-mail: drfapeh@hotmail.com

Received : 18.11.2018 Accepted: 19.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.484699

ABSTRACT

Aim: Hydatid cyst is still a common health problem in Turkey. The aim of this study was to investigate the demographic characteristics, preoperative biochemistry findings and treatment results of the patients with hydatid cysts.

Material and Methods: The patients operated due to hydatid cyst in 2014-2018 were included in the study. Age, gender, cyst site, cyst number, cyst size, surgical method and complications, duration of hospital stay and routine blood biochemistry findings of all patients were analyzed.

Results: Thirty two patients (24 female, 8 male) were included in the study. Twenty patients had cysts located in right lobe of liver, 7 in left lobe, and 3 in both lobes. One of 2 patients without cyst hydatid in liver had isolated bone involvement and the other had isolated spleen involvement. When patients were divided into groups in terms of gender, cyst size, cyst number and cyst site, preoperative blood biochemistry findings were not different between groups. No correlation was found between gender, cyst size, number of cysts, cyst site and preoperative blood biochemistry findings. Bile fistulae in 3 patients, pulmonary embolism in 3 patients and wound infection were found in 3 patients.

Conclusion: It was found that hydatid cyst was frequently found in females and settled in liver. Gender, cyst size, cyst number and cyst location did not affect the blood biochemistry findings.

Key words: hydatid cyst; surgical treatment; complication

Giriş

Kist hidatik hastalığı halen dünyanın birçok bölgesinde endemik olarak görülmekte olup ülkemizde de yaygın bir sağlık sorunu olarak önemini korumaya devam etmektedir [1]. Echinococcus granulosus'un larva sestodlarının neden olduğu zoonozdur [1]. Kistlerin yaklaşık %50-70'i karaciğerde yerleşir [1, 2]. Kist hidatik genellikle asemptomatik seyrettiği ve klinik bulgu vermediği için tanı çoğu zaman radyolojik görüntüleme işlemleri sırasında tesadüfen konmaktadır [1]. Semptom veren olgularda karaciğer kapsülün gerilmesine bağlı sağ üst kadranda ağrısı en sık görülen yakınma olup klinik tabloya halsizlik, ateş gibi hastalığa özgün olmayan bulgular da eşlik edebilmektedir. Komplike olgularda ise anafilaksi reaksiyonuna kadar gidebilen bir klinik tablo ortaya çıkabilmektedir [1, 3, 4]. Karaciğer kist hidatidinin temel tedavisi planlı cerrahi girişim ile kist(ler)in çıkarılması olup kist rüptürü, anafilaksi reaksiyonu sonrası şok, kist enfeksiyonu gibi durumlarda ise acil cerrahi girişim gerekebilmektedir [1, 2].

Bu retrospektif klinik çalışmada, cerrahi yöntemler ile tedavi edilen kist hidatik olgularının demografik özellikleri, ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metodlar

Çalışma Klinik Çalışmalar Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra yapıldı (Karar tarihi ve numarası: 29.05.2018/ 13/01).

Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında genel cerrahi kliniğinde kist hidatik hastalığı nedeni ile ameliyat edilen hastalar alındı. Dosya verilerine ulaşılamayan, cerrahi tedavi uygulanmayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait bilgiler geriye dönük olarak hastane dosyalarının incelenmesi ile elde edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, kistin yerleşim yeri, kist sayısı, en büyük kist boyutu, uygulanan cerrahi, cerrahi sonrası komplikasyon, hastanede kalış süresi bilgileri kaydedildi ve incelendi. Ayrıca hastalardan ameliyat öncesi venadan alınan kan örneklerinden lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, bazofil, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), total bilirubin, direkt bilirubin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) değerleri de kaydedildi ve incelendi.

Cerrahi işlem

Karaciğer yerleşimli kist hidatiklere laparotomi sonrası kist drenajı ile beraber kapitonaj yapıldı. Dalak yerleşimli kist hidatik olgularına splenektomi uygulandı. Böbrek yerleşimli kiste laparoskopik yöntemle dren konuldu ve kemik yerleşimli kiste ise açık cerrahi uygulanarak dren yerleştirildi ve eksternal drenaj uygulandı. Hastalara cerrahi tedaviden iki hafta önce 10 mg/kg dozunda albendazol tedavisi başlandı ve operasyon sonrası üç ay süreyle bu dozda ilaç tedavisine devam edildi. Akciğer yerleşimli kist hidatik olan hastada akciğerdeki lezyona yönelik herhangi bir cerrahi girişim yapılmadı.

Biyokimyasal analiz

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi venadan alınan kan örneklerinde serum ALT (referans aralığı 5-41 U/L), AST (referans aralığı 5-40 U/L), total bilirubin (referans aralığı 0.3-1.1 mg/dL) ve direkt bilirubin (referans aralığı 0.1-0.4 mg/dL) düzeyleri orijinal kitleri (Roche) kullanılarak analizör cihazda (Roche Diagnostic COBAS c501) "immunoturbidimetrik" yöntem kullanılarak çalışıldı. Ayrıca kanda trombosit (150,000-

500,000/uL), lökosit (referans aralığı 4,400-11,300/uL), nötrofil (1,100-9,600/uL), lenfosit (500-6,000/uL), eozinofil (0-1000/uL), bazofil (0-300/uL) sayıları ve MPV (7-11 fL) analizör cihaz (Mindray BC-6800, Shenzhen, Çin) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Demografik ve laboratuvar verilerine ait ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum ve yüzde değerleri hesaplandı. Hastalara ait parametrik olmayan verilerin gruplar arası farkını değerlendirmeye yönelik Mann Whitney U testi kullanıldı ($p < 0.05$). Parametrik olan veriler ise Independent Samples t testi ile analiz edildi ($p < 0.05$). Korelasyon analizi için Spearman' s rho Correlation testi ve Pearson Correlation testi kullanıldı ($p < 0.05$)

Bulgular

Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların 24 (%75) tanesi kadın, 8 (%25) tanesi erkek idi. Ortalama yaşları 45.93 ± 16.60 (20-80 yaş arası) idi. Hastalara ait demografik bulgular Tablo 1' de ve biyokimya laboratuvar sonuçları Tablo 2' de sunuldu.

Tablo 1: Hastaların demografik verilerine ve klinik bulgularına ait tanımlayıcı tablo (SS: standart sapma, N: hasta sayısı)

Değişken		Ortalama \pm SS/ (minimum- maksimum)/ N (%)
Yaş (yıl)		45.93 ± 16.60 / (20.00-80.00)
Cinsiyet	kadın	24 (%75)
	erkek	8 (%25)
Karaciğer yerleşimi	yok	2 (%6.3)
	sağ lob	20 (%62.5)
	sol lob	7 (%21.9)
	sağ ve sol lob	3 (%9.4)
Karaciğer dışı yerleşim	dalak	2 (%6.3)
	böbrek	1 (%3.1)
	akciğer	1 (%3.1)
	kemik	1 (%3.1)
Kist Sayısı		1.87 ± 1.21 / (1-5)
Kist Sayısı	1.00	17 (%53.1)
	2.00	8 (%25.0)
	3.00	3 (%9.4)
	4.00	2 (%6.3)
	5.00	2 (%6.3)
Kist çapı (cm)		8.53 ± 3.08 / (4-15)
Komplikasyon	yok	23 (%71.9)
	safra fistülü	3 (%9.4)
	akciğer embolisi	3 (%9.4)
	yara yeri enfeksiyonu	3 (%9.4)
Hastanede yatış süresi (gün)		$9.32 (\pm 4.86)$ / (3-24)

Tablo 2: Hastaların rutin biyokimya tetkiklerinin bulgularına ait tanımlayıcı tablo (SS: standart sapma, N: hasta sayısı)

Değişken		Ortalama \pm SS/ (minimum- maksimum)/ N (%)
Lökosit (/uL)		$9,900 \pm 3.34$ / (4,200-16,800)
Nötrofil (/uL)		$7,370 \pm 3.05$ / (2,400-14,800)
Trombosit (/uL)		$273,78 \pm 88.12$ / (132-458,000)
Lenfosit (/uL)		$1,610 \pm 0.74$ / (500-3,200)
Eozinofil (/uL)		40 ± 0.13 / (0-800)
Bazofil (/uL)		540 ± 0.74 / (0-3,000)
MPV (fL)		9.37 ± 1.25 / (7.50-12.10)
Nötrofil-lenfosit oranı		6.15 ± 5.04 / (1.59-24.67)
Trombosit-lenfosit oranı		205.42 ± 170.50 / (62.86-658.33)
Total Bilirubin (mg/ dL)		1.30 ± 2.70 / (0.12-15.30)
Direkt Bilirubin (mg/ dL)		0.83 ± 2.50 / (0.04-13.80)
Aspartat transaminaz (U/ L)		46.77 ± 57.49 / (9-307)
Alanin transaminaz (U/L)		43.46 ± 47.91 / (0-238)
İndirekt Hemaglütinasyon	yapılmadı	8 (%25.0)
	negatif	19 (%59.4)
	pozitif	5 (%15.6)

Olguların 30 (%93.7) tanesinde karaciğer yerleşimli kist hidatik saptandı. Kistlerin 20 (%62.5) tanesinin karaciğerin sağ lobuna, 7 (%21.9) tanesinin sol lobuna, 3 (%9.4) tanesinin her iki lobuna birden yerleştiği bulundu. Karaciğerde kist yerleşiminin olmadığı 2 (%6.3) hastadan birinde izole kemik, diğerinde ise izole dalak yerleşiminin olduğu görüldü. Karaciğere yerleşime ek olarak bir hastada akciğer, bir hastada dalak ve bir hastada böbrek yerleşimli kistin olduğu da tespit edildi. Bir (%3,12) hastada tıkanma sarılığının etiolojisi araştırılırken karaciğer sağ lobda kist hidatik tanısı konuldu. Bir (%3,12) hastada ise kist patlaması sonrası kist hidatik tanısı konuldu.

Hastaların 17 (%53.1) tanesinde tek kist varken, 15 (%46.9) tanesinde birden fazla (2-5 adet) sayıda kist vardı. Kistlerin ortalama çapı 8.53 ± 3.08 cm (4-15 cm) ölçüldü.

Cinsiyet, kistin boyutu, kist sayısı, kistin yerleşim yeri bakımından hastalar gruplara ayrıldığında ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı bulundu. Yapılan korelasyon analizi sonunda cinsiyet, kistin boyutu, kist sayısı, kistin yerleşim yeri ile ameliyat öncesi biyokimya laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı.

Ameliyat sonrası dönemde 23 (%71.9) hastada komplikasyon görülmezken geriye kalan 3 hastada safra fistülü, 3 hastada akciğer embolisi ve 3 hastada yara yeri enfeksiyonu görüldü. Safra fistülü gelişen hastalardan bir tanesine nazobilyer drenaj, bir hastaya ERCP ve sfinkterotomi yapıldı ve bir hastada ise

yara yeri dren takibi sonrası fistülün kendiliğinden kapandığı görüldü. Akciğer embolisi gelişen 1 (%3,12) hasta tedaviye cevap vermeyerek öldü. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 9.32 ± 4.86 gün (3-24 gün) saptandı.

Tartışma

Türkiye' de kist hidatik görülme sıklığının 100.000 kişide 87-400 kişi kadar olduğu ileri sürülmektedir [5, 6]. Literatürde kistlerin %50-70 oranında karaciğere, %11-17 oranında akciğere, %2.4-5.3 oranında yumuşak dokulara, %0.5-3 oranında kalbe, %5 oranında perikarda, %0.5-4.7 oranında kas ve/ veya cilt altı dokulara yerleşebildiği gösterilmiştir [7-10].

Literatür incelendiğinde karaciğer yerleşimli kist hidatik hastalığının kadınlarda daha sık görüldüğü (yaklaşık %51-77 oranında) rapor edilmiştir [1, 8, 11]. Albayrak ve arkadaşları, ülkemizde yapmış oldukları bir çalışmada kadınlarda kist hidatik görülme oranının yaklaşık %55 olduğunu bildirmişlerdir [11]. Yine Küçük ve arkadaşlarının 276 olgudan oluşan kist hidatik çalışmasında da kadınlarda kist hidatik görülme oranı yaklaşık %55 rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada olguların yaş ortalamasının yaklaşık 42 (18-77) yıl olduğu belirtilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastalarda kadınların oranının %75 ve olguların yaş ortalamasının yaklaşık 46 (20-80) yaş olduğu bulundu. Ancak kist hidatiğin neden kadınlarda erkelere göre bu kadar sık görüldüğü bu çalışmada ortaya konamadı.

Kist hidatik, hastaların yaklaşık %40-60 kadarında herhangi bir klinik bulgu saptanamayabilmektedir [6, 12]. Hastalığa yönelik bulgular ise çoğu zaman tutulan organa, kistin lokalizasyon yerine, kist tarafından yerleştiği doku üzerine uygulanan baskıya, komplikasyonlara ve oluşan immün reaksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [6]. Bizim çalışmamızda iki hastada kist hidatiğe ikincil gelişen komplikasyonlar (bir hastada tıkanma sarılığı, bir hastada da kist perforasyonuna bağlı anafilaktik reaksiyon gelişmesi) sonrası kist hidatik tanısı konuldu.

Karaciğer kist hidatiğinin yaklaşık %80 kadarının karaciğerde tek ve sağ loba yerleşimli olduğu bildirilmektedir. Gelişimleri tamamlandığında kistlerin çapı 30 cm veya daha fazla çapa ulaşabilmektedir [6, 13]. Küçük ve arkadaşları, karaciğerde yer alan kistlerin %70.5 kadarının karaciğer sağ lobuna, %17 kadarının sol lobuna, %12.5 kadarının ise her iki karaciğer lobuna da yerleşebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca olguların %67.5 kadarında tek kist, %32.5 kadarında ise birden fazla sayıda kist olduğunu saptamışlardı [6]. Albayrak ve arkadaşları ise kistlerin %70 kadarının karaciğer sağ lob yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir [1]. Bizim çalışmamızda kistlerin %62.5 (20 hasta) oranında sağ lobda, %21.9 (7 hasta) oranında sol lobda ve %9.4 (3 hasta) oranında ise her iki karaciğer lobunda da yerleştiği bulundu. Hastaların %6.3 (2 hasta) kadarında ise kistlerin karaciğerde yerleşmediği gözlemlendi. Karaciğerde kist hidatik yerleşiminin olmadığı bu hastalardan bir tanesinde izole kemik tutulumunun ve bir tanesinde ise

izole dalak yerleşiminin olduğu saptandı. Üç olguda karaciğer yerleşimine ek olarak akciğer, dalak ve böbrek yerleşimli kist hidatiğin olduğu saptandı. Hastaların 17 (%53.1) tanesinde tek kist saptanırken 15 (%46.9) tanesinde birden fazla (2-5 adet) sayıda kistin olduğu bulundu. Çalışmada kistlerin ortalama çapı 8.53 cm (4-15 cm) olarak tespit edildi.

Serolojik testler ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kist hidatik hastalığının tanısında sıklıkla kullanılan laboratuvar yöntemleridir. Ancak serolojik testler kist lokalizasyonu ve boyutu hakkında bilgi vermediğinden ve zaman zaman yanlış pozitif sonuçlar verebildiğinden dolayı çoğunlukla hastalığın tanısından çok takibinde kullanılmaktadır [6]. Bizim çalışmamızda tanıda serolojik testlerden indirekt hemaglutinasyon (İHA) test sonuçları çalışmaya dahil edildi. Çalışmada 19 hastada İHA testi sonucu negatif saptanırken 5 hastada pozitif bulundu ancak 8 hastada bu testin sonuçlarına ulaşılamadı. Çalışma sonunda elde edilen bu sonuçlarla İHA testinin kist hidatik tanısı konulmasında güvenilir bir test olamayacağı düşünüldü.

Literatürde kist hidatik tedavisinde perkütan drenaj uygulamalarının başarılı sonuçlar verebileceği bildirilmektedir [13, 14]. Bununla birlikte karaciğer kist hidatik tedavisinde cerrahi tedavi yöntemlerinin halen en sık tercih edilen tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir [15, 16]. Kist hidatik hastalığında cerrahi tedavinin temel amaçları kist içeriğinin batın içerisine yayılmasını önleyerek canlı parazitlerin temizlenmesi, "germinatif membran"ın çıkarılması ve karaciğer fonksiyonlarının korunmasıdır [1, 13, 17]. Cerrahi seçenekler arasında kist poşunun eksternal drenajı, parsiyel kistektomi, kapitonaj, marsupializasyon, "unroofing", kistle birlikte parsiyel karaciğer rezeksiyonu, lobektomi gibi tedaviler yer almaktadır. Ayrıca kistin sıvı içeriğinin emilmesi ve enfeksiyon riskinin azaltılması için kist boşluğuna omentumun yerleştirilmesi uygulanabilecek ek yöntemlerdendir. Safra yollarına açılmış olan kistlerde ise koledok eksplorasyonu, T-tüp uygulanması ve koledokoduonostomi tedavileri uygulanabilmektedir [1, 4]. Çalışmamızda karaciğer yerleşimli kistler için eksternal drenaj ve kapitonaj yöntemi uygulandı. Dalak yerleşimli kist hidatik hastalarına ise splenektomi yapıldı. Kemik ve böbrek yerleşimli kist hidatik hastalarına ise eksternal drenaj uygulandı.

Yapılan çalışmalarda cerrahi tedavi sonrası komplikasyon oranları %8-80 arasında bildirilmekte olup en sık olarak karın içi enfeksiyon ya da apse, kanama, kist kavitesinin enfekte olması, safra fistülü ve cerrahi alan enfeksiyonu komplikasyon olarak rapor edilmektedir [18, 19]. Küçük ve arkadaşlarının çalışmasında safra fistülü oranı %3.2 olarak bildirilmiş olup [6], Kayaalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %9.3 olarak kaydedilmiş ve hastalardaki bu safra fistülünün %64 oranında kendiliğinden kapandığı gösterilmiştir [20]. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %9.4 (3 hasta) kadarında safra fistülü geliştiği ve yine %9.4 kadarında da yara yeri enfeksiyonu oluştuğu

görüldü. Safra fistülü gelişen iki hastaya ek girişim (ERCP gibi) uygulandı fakat bir hastada fistül kendiliğinden kapandı.

Kistin büyüklüğü ile safra yolları arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte Atlı ve arkadaşları 14.5 cm çapın üzerindeki kistlerde, multiloküle ve dejenere kistlerde safra yolları ile ilişkiden şüphelenilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar [21]. Bizim çalışmamızda üç olguda safra fistülü gelişmiş olup kist çapları sırasıyla 15 cm, 12 cm ve 11 cm civarında idi. Ancak kistin büyüklüğü ile büyük safra yollarına yakın yerleşmiş olması arasında ilişkiyi destekleyen az sayıda çalışma literatürde yer almıştır. Kayaalp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kistin yerleşim yeri ile safra fistülü arasında ilişki saptanmamıştır [20]. Bizim çalışmamızda safra fistülü gelişen hastalarda kistlerin iki hastada karaciğer sağ lobda ve bir hastada karaciğerin her iki lobunda yerleşmiş olduğu görüldü. Ancak kist büyüklüğü ile safra fistülü gelişmesi arasında bir istatistiksel korelasyon bulunamadı.

Cerrahi tedavi sonrası nüksün önlenmesi amacıyla albendazol tedavisinin 6 ay süre ile yapılması önerilmektedir [4]. Küçük ve arkadaşlarının çalışmasında bu süreyi üç ay olarak belirlemişler ve bu sürenin yeterli olacağını öne sürmüşlerdir [6]. Çalışmamızda tüm hastalara ameliyattan 2 hafta önce 10 mg/kg dozunda albendazol tedavisi başlandı ve operasyon sonrası üç ay süreyle devam edildi.

Sonuç

Bu çalışma sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- Kist hidatik hastalığının kadınlarda daha sık görülebileceği düşünüldü.

- Kistlerin sıklıkla karaciğerde ve karaciğer sağ lobda yerleştiği bulundu; ancak diğer organlara da yerleşebileceği düşünülerek tüm vücutta kistlerin aranması ve hastanın genel durumu, mevcut kistlerin sayısı ve boyutu, lokalizasyonu dikkate alınarak tedavi yönteminin belirlenmesi gerektiği savunuldu.

- Cinsiyet, kistin boyutu, kist sayısı, kistin yerleşim yeri ile ameliyat öncesi ölçülen biyokimyasal laboratuvar değerleri arasında korelasyon bulunamadı.

- Hastalığın tanısını koymada serolojik testlerin ya da rutin biyokimya parametrelerinin yeterliliğinin ve güvenilirliğinin halen tartışmalı olduğu, ek tanı metotlarına ihtiyaç duyulduğu düşünüldü.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar:

1. Albayrak D, Sezer YA, İbiş AC, Yağcı MA, Hatipoğlu AR, Coşkun İ. Karaciğer kist hidatik olgularımız. *Balkan Medical Journal* 2008; 2: 95-99.
2. Sözüer EM, Ok E, Arslan M. The perforation problem in hydatid disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2002; 66: 575-77.
3. Köksal A, Arhan M, Oğuz D. Kist hidatik. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8: 61-67.

4. Şahin DA, Kuşaslan R, Türel KS, Akbulut G, Arıkan Y, Dilek ON. Karaciğer kist hidatik olgularımızda cerrahi tedavi ve ERCP ile sfinkterotominin etkinliği. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2006; 7: 1.
5. Alkan M, Özcel M. Kist hidatikte sero-epidemiolojik araştırmalar. *Türkiye Parazitoloj Derg* 1994; 18: 302-07.
6. Küçük C, Yılmaz N, Akyıldız H, Sözüer E. Surgical Treatment in Liver Cyst Hydatid Cases: Analysis of 276 Patients. *Erciyes Medical Journal/Erciyes Tıp Dergisi* 2008; 30: 170-74.
7. Di GG, Picone A, La AB, Massaro M, Vetri G. Muscular and subcutaneous hydatidosis. *Minerva medica* 1987; 78 :835-40.
8. Çörtekeoğlu AT, Beşirli K, Yüceyar L et al. Atipik yerleşimli kist hidatik. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003; 11: 195-97.
9. Özden H, Aydın O. İzole dalak kist hidatiği: Olgu sunumu. *Bozok Tıp Dergisi* 2016; 6: 80-82.
10. ŞŞ Onat, İ Yıldırım, B Elezoğlu, F Pehlivanlı. Kuadriceps kasında primer yerleşimli kist hidatik: Olgu sunumu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2014; 15: 45 - 47.
11. Chen W, Xusheng L. Laparoscopic surgical techniques in patients with hepatic hydatid cyst. *The American journal of surgery* 2007; 194: 243-47.
12. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 228-31.
13. Şenyüz OF, Yeşildag E, Celayir S. Albendazole therapy in the treatment of hydatid liver disease. *Surgery today* 2001; 31: 487-91.
14. Akhan O, Özmen MN. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts. *European journal of radiology* 1999; 32: 76-85.
15. Balik AA, Başoğlu M, Çelebi F et al. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: review of 304 cases. *Archives of Surgery* 1999; 134: 166-69.
16. Elbir O, Gundogdu H, Caglikulekci M et al. Surgical treatment of intrabiliary rupture of hydatid cysts of liver: comparison of choledochoduodenostomy with T-tube drainage. *Digestive surgery* 2001; 18: 289-93.
17. Şahin D, Kuşaslan R, Türel K, Akbulut G, Arıkan Y, Dilek O. Surgical treatment in our hydatid cyst patients and efficiency of sphincterotomy with ERCP. *The Med J Kocatepe* 2006; 6: 11- 16.
18. Özaslan E, Bayraktar Y. Endoscopic therapy in the management of hepatobiliary hydatid disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; 35: 160- 74.
19. Giouleme O, Nikolaidis N, Zazos P et al. Treatment of complications of hepatic hydatid disease by ERCP. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 54: 508-10.
20. Kayaalp C, Bzeizi K, Demirbag AE, Akoglu M. Biliary complications after hydatid liver surgery: incidence and risk factors. *Journal of gastrointestinal surgery* 2002; 6: 706-12.
21. Kayaalp C, Bostanci B, Yol S, Akoglu M. Distribution of hydatid cysts into the liver with reference to cystobiliary communications and cavity-related complications. *The American journal of surgery* 2003; 185: 175-79.

To cite this article: Önder ME, Gürses G, Tüz H, Atıl F, Tekin U. Mandibulanın kondil ve ramus uzunlukları temporomandibular eklem rahatsızlıklarında(TMR) predizpozan faktörler midir? Panoramik radyografi çalışması. Turk J Clin Lab 2018; 4: 297-302.

■ Orijinal Makale

Mandibulanın kondil ve ramus uzunlukları temporomandibular eklem düzensizliklerinde(TMD) predizpozan faktörler midir? Panoramik radyografi çalışması

Are condylar and ramus heights of mandible predisposing factors for temporomandibular joint disorders(TMD)? A panoramic radiographical study

Mustafa Ercüment ÖNDER*¹, Gökhan GÜRSES², Hakan Hıfzı TÜZ³, Fethi ATIL¹, Umut TEKİN¹

¹Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Kırıkkale/TÜRKİYE

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Konya/TÜRKİYE

³Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD) oral ve maksillofasial bölgede sıklıkla karşılaşılan problemlerdendir. TMD'nin meydana gelmesi ile ilgili pek çok teori mevcuttur. Anatomik koşulların da hastalığın etiyolojik sebeplerinden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, TMD semptomu olan ve herhangi bir TMD semptomu göstermeyen hastalarda mandibular kondil, ramus uzunlukları ve birbirlerine olan oranları ölçülerek, etiyolojik faktör olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma kliniğimize başvuran yaşları 15–60 arası 59 hasta (n=40; semptomatik, n=19; asemptomatik) üzerinde yapılmıştır. Semptomlu hastalar her iki tarafta (bilateral) temporomandibuler bölgede krepitasyon, kliking ve ağrı şikâyetlerinden en az biri için kliniğimize başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastalar ise temporomandibuler eklem bölgesinde herhangi bir şikâyeti olmayan semptomsuz hastalar arasından seçilmiştir. Ramus ve kondil uzunlukları standart panoramik radyografiler üzerinden değerlendirilmiştir.

Sonuç: Her iki grup arasında yapılan değerlendirmeler sonucunda TMD olan hastaların kondil ve ramus boyu uzunluklarının TME bölgesinde şikâyeti olmayan hastalara göre daha uzun olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir. Ancak kondil/ramus oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Kondil ve ramus uzunluklarının TMD olan hastalarda daha uzun olduğu, etiyolojik faktör olarak belirtilebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular eklem; kondil uzunluğu; ramus uzunluğu; predispozan

Sorumlu yazar*: Mustafa Ercüment ÖNDER , Kırıkkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD, Kırıkkale/TÜRKİYE

E-posta: ercuonder@gmail.com

Received : 20.11.2018 Accepted: 21.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.485144



ABSTRACT

Aim: TMJ disorders are one of the most common problems in oral and maxillofacial region. There are many theories about the emergence of the temporomandibular disorders (TMD). Anatomic structures may be predisposing factors. The purpose of the present study is to consider the evaluation of the length of condyle, ramus and condyle/ramus ratio by using panoramic radiograph as an etiological factor for TMD.

Material and Methods: The research consisted of 59 patients aged 15 to 60 (n=40; symptomatic, n=19; asymptomatic). The study group which constituted with the patients who had at least one of the TMD symptoms as; crepitation, clicking and pain. The control group consisted with individuals with no TMD symptoms. Ramus and condyle heights were evaluated with the panoramic radiograph measurements.

Results: The results showed that, the condyle and ramus heights were statistically significant longer in the study group than the control group. Nevertheless there were no statistically significant difference between the ratios of condyle and ramus heights.

Conclusion: Condyle and ramus heights, which assessed longer in the patients with TMD, may indicate as an aetiological factor.

Keywords: Temporomandibular joint; Height of Condyl; Height of Ramus,; Predisposing Factor

Giriş

Temporomandibular eklem (TME) dış kulak yolunun hemen önünde, temporal kemiğin altındaki mandibular fossa ile mandibula kondili arasında yer almaktadır. Morfolojik olarak kişiden kişiye ve aynı kişide sağ ve sol eklemlerin birbirlerine göre değişkenlik gösterdiği, menteşe ve kayma hareketi yapan, kayma eksenli bileşik bir eklemdir. TME mandibula, temporal kemik, artiküler disk gibi osseöz komponentin yanında ligament, eklem kapsülü ve kas bağlantılarını içeren yumuşak doku komponentlerinden oluşan diartrodial bir eklemdir [1].

Yale ve arkadaşlarına göre bütün kondillerin %97,1'i frontal profillerine bağlı olarak dört gruptan birine dâhil edilmektedir. Bunlar ya düz, dışbükey, köşeli ya da yuvarlak olarak tanımlanmaktadır[2]. Eklem yüzeylerine gelen yükler kondil şekillenmesine etki etmektedir. Kondilin şekli, Schüller projeksiyonu ile alınan radyografik görüntüleme yöntemi ile tespit edilmektedir. Kondil tiplerinin TME hastalıklarında etiyolojik rol oynadığı tespit edilmemiş olup bazı in vitro çalışmalar osteoarthritis sonucu kondil başının morfolojik değişikliğe uğrayabileceği gösterilmiştir [3].

TME'nin artiküler yüzeyleri fibröz konnektif dokudan oluşmuştur. Fibröz konnektif doku zamanla gelişen aşınmaya, hyalin kartilaja göre daha az meyilli olup, dejeneratif değişikliklere daha dirençlidir ayrıca fibröz dokunun yenilenme kabiliyetinin hyalin kartilajdan daha iyidir. Eklem artikülasyon yüzeyleri değişen miktarlarda kondrosit, proteoglikan, esnek lifler ve oksitalan lifleri içeren yoğun bir bağ doku ile kaplıdır [4]. Baskılayıcı yükleri

soğurup dağıtabilen kırıldaklar yapısal olarak fazla miktarda su bulundurur ve tip II kollajen ağı içinde yüksek molekül ağırlıklı kondroitin sülfat içerir [5]. Eklem üzerinde düşük seviyedeki fonksiyonel ihtiyaçlar tip I kollajen miktarında artış ve tip II kollajen miktarında azalmaya yol açar [6].

Aşındırıcı değişikliklere uğrayan eklemlerdeki trabeküler kemik oranı (%21) ve toplam kemik miktarı (%54), bu tip değişikliklere uğramamış benzer kondillerin kemik hacimlerine (%15-%40) göre belirgin derecede fazladır. Bu nedenle dejeneratif değişimler çoğunlukla eklem yüzeylerine gelen ve fizyolojik olmayan yükler ile ilişkilidir [7].

TME, vücudun diğer eklemlerinden farklı özellikleri olan, kompleks bir yapıdır. Her iki eklem ayrı birer fonksiyonel birim gibi hareket etse de, bu iki eklem mandibula ile birbirine bağlı olduğu için birindeki hareket veya fonksiyonel değişiklikler diğerini de etkileyerek temporomandibular eklem düzensizlikleri (TMD) oluşmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla TME'nin normal fonksiyonu için bilateral senkronizasyon şarttır [8].

TMD etyolojisi hakkında önceden sunulan teoriler mekanik yer değiştirme teorisi, travma teorisi, biyomedikal teori, osteoartritik teori, kas teorisi gibi biyomedikal model üzerine kurulmuştur. Fakat bu teoriler TMD sistematiğini ve yapısal unsurlarını tam olarak açıklamaktan uzak kalmıştır. Bunun üzerine daha genişletilmiş olarak maloklüzyon, kötü alışkanlıklar, travma, psikolojik faktörler, postüral faktörler, gelişimsel ya da kazanılmış bozuklukları kapsayan biyofizikososyal teori ortaya atılmıştır [9].

Habets ve arkadaşları kondiler asimetri ve TMD arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir teknik tanımlamışlardır. Bu teknikte sağ ve sol mandibular kondil ve ramus yükseklikleri incelenmektedir [10].

Bu çalışmanın amacı mandibulanın yaptığı sınıf-3 kaldıraç hareketinden yola çıkarak, direnç kolunun (ramus-kondil uzunlukları) uzun ya da kısa olmasının, gerekli olan kas gücü miktarında bir değişime yol açacağını değerlendirerek; genetik olarak miras bırakılan morfolojik yapı ve uzunlukların TMD için bir etiyolojik faktör olabileceğini istatistiksel açıdan ortaya koymak ve bilimsel literatüre katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler

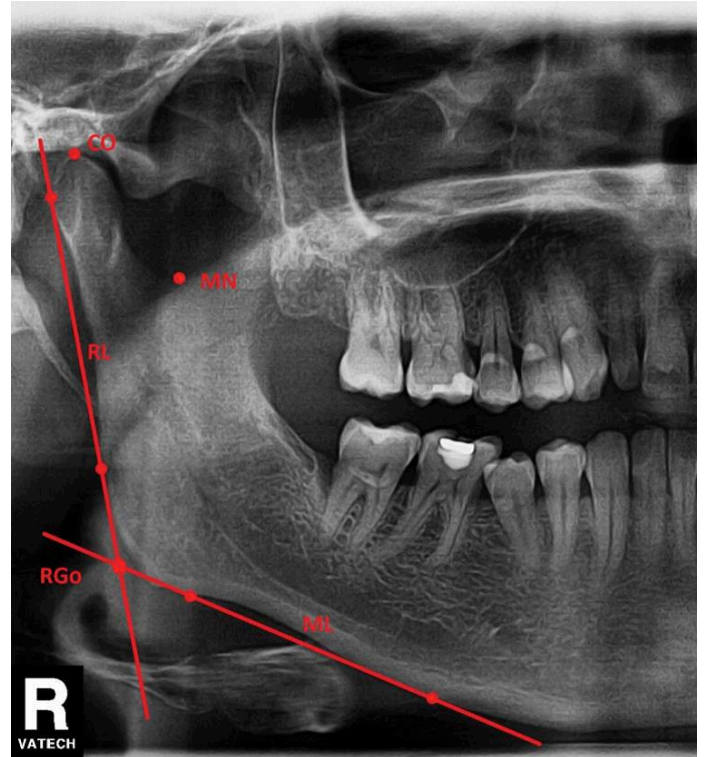
Çalışma, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 2016/07 sayılı toplantısında alınan izin ile yapılmıştır. Çalışmaya ait kuvvet analizi "Power and Precision Software" (Biostat, Anklewood, NJ, ABD) isimli yazılımla yapılmıştır. Bu analizin sonuçlarına göre çalışmanın gücünün 0,8 ($\alpha=0,05$) olması kaydıyla her iki grupta toplam denek sayısının 60 adet olması ön görülmüştür. Çalışma grubu 40 hastadan, kontrol grubu ise 20 hastadan oluşturulmuştur. Çalışma kliniğimize başvuran yaşları 15–60 arası değişen 40'ı semptomlu 20'si semptomsuz toplam 60 hasta üzerinde yapılmıştır. Semptomlu hastalar her iki tarafta (bilateral) temporomandibuler bölgede krepitasyon, kliking ve ağrı şikâyetlerinden en az biri için kliniğimize başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubu olan hastalar ise temporomandibuler bölgesinde herhangi bir şikâyeti olmayan semptomsuz hastalar arasından seçilmiştir.

Düzensiz maksiller ve mandibular ark yapısına sahip olan, üçüncü molar dişleri dışında diğer dişleri ağızda bulunan, klinik olarak düzensiz fasiyal simetrisi bulunan, mandibulada deviasyonu olmayan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir. Çift taraflı eklem rahatsızlığının olan, TMD belirtisi veya bulgulardan en az birinin bulunan hastalar çalışma kapsamındadır. Daha önce herhangi bir eklem tedavisi görmemiş olan, geçmişte travma hikayesi olmayan, ortodontik ve protetik tedavi görmemiş, maksillofasiyal ve plastik cerrahi operasyonu geçirmemiş, herhangi bir sistemik rahatsızlığının olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hatalı pozisyonlanan, ölçüm yapılırken kullanılan anatomik noktaları net olarak belli olmayan radyografiler çalışma ve kontrol gruplarına dahil edilmemiştir.

Hastalardan fakültemizde rutin olarak alınan dijital panoramik radyografi üzerinde ölçümler yapılmıştır. Panoramik radyograf

standart koşullarda ve aynı operatör tarafından çekilmiştir. Panoramik radyograf dudaklar rahat pozisyonda iken ve kafa Frankfurt horizontal düzlemine paralel hale getirilerek çekilmiştir. Bu tekniğe göre mandibula üzerinde belirli anatomik noktalar belirlenmiş ve belirlenen noktalar arası mesafe dijital ortamda ölçülerek veriler elde edilmiştir. Radyografiler Instrumentarium Dental; Tuusula, FİNLAND (57-85 kV/2-16 mA-CCD 96 μ m, magnifikasyon değeri 1.14.1), PAX UNI 3-D Vatech; Seoul, KOREA (60-80 kV/8-10 mA-CMOS 100 μ m, magnifikasyon değeri 1.32.1) panoramik radyografi cihazlarıyla alınmıştır. Ölçümler aşağı belirtilen yöntem ile yapılmış olup tekniğin tasarımında kullanılan anatomik noktalar şunlardır (Resim 1):



Resim 1: Panoramik radyografi üzerinde belirlenen anatomik noktalar

CO: Kondilin en yüksek noktası

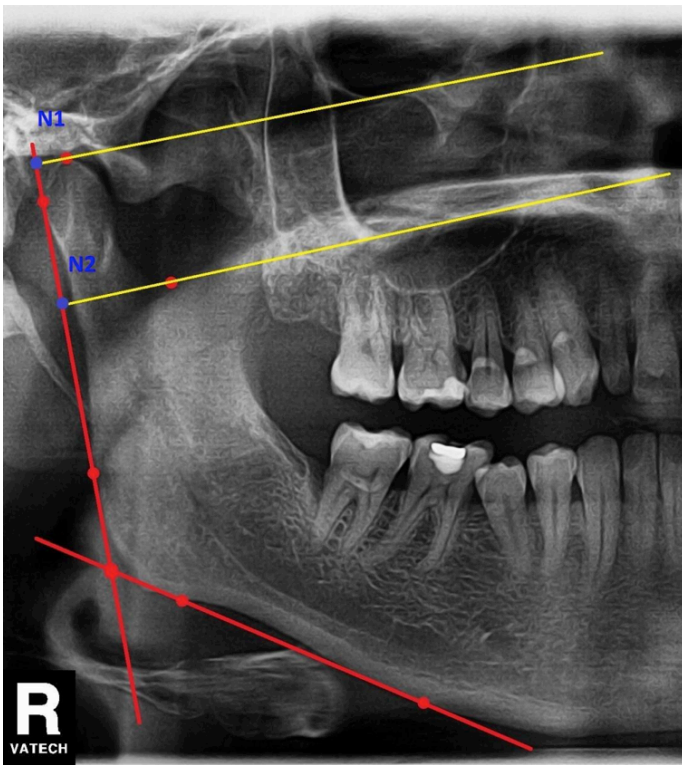
MN: Mandibuler notch

RL: Ramal line (mandibulanın en posterior iki noktasını birleştiren izafi doğru)

ML: Mandibular line (mandibula korpusunun en inferior iki noktasını birleştiren izafi doğru)

RGo: Relative gonion

RL doğrusuna dik, kondil başının tepe noktasından geçecek şekilde bir doğru daha çizilerek bu doğruyla RL doğrusu kesişim noktası N1 olarak belirlendi (Resim 2).



Resim 2: Kondil uzunluğunu ölçmek amacıyla belirlenen N1-N2 noktaları

RL doğrusuna dik, MN(mandibular notch)'den geçecek şekilde bir doğru çizilerek ve bu doğruyla RL doğrusunun kesişim noktası N2 olarak belirlendi(Resim 2).

N1 - N2 noktaları arası kondil uzunluğu, N2 - RGo noktaları arası ise ramus uzunluğu olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada parametrik olmayan verilerin değerlendirilmesinde ve iki ayrı grubun belli bir değişkene ait ortalamalarını karşılaştırmak için kullanılan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bu veriler, SPSS 15.0 paket programıyla değerlendirilmiştir. Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Bulgular

Kondil boyu incelendiğinde çalışma grubundaki ölçümler ortalama 18.02 ± 3.54 , kontrol grubunda $15,98 \pm 3,43$ olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Tablo 1).

Tablo-1 Kondil boyu ve Ramus boyu ölçümlerinin istatistiksel verileri

		Gruplar						Mann Whitney U Testi		
		Sayı	Ortalama	Ortanca	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	U	p
Kondil	Semptomlu	80	18.02	17.85	11.60	31.30	3.54	65.14	1068.5	0.009
	Semptomsuz	40	15.98	16.40	7.30	22.60	3.43	47.62		
	Toplam	120	17.36	17.50	7.30	31.30	3.62			
Ramus	Semptomlu	80	39.68	38.90	26.50	50.70	4.58	64.29	11365	0.027
	Semptomsuz	40	37.41	37.80	24.70	45.30	4.73	49.41		
	Toplam	120	38.95	38.70	24.70	50.70	4.73			

Ramus boyu incelendiğinde çalışma grubundaki ölçümler ortalama 39.68 ± 4.58 , kontrol grubunda $15,98 \pm 4,73$ olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,027$) (Tablo 1).

Kondil/Ramus oranları incelendiğinde ise çalışma grubundaki ortalama 0.46 ± 0.11 olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,241$) (Tablo 2).

Tablo-2 Kondil/Ramus oranının istatistiksel verileri

		Grup						Mann Whitney U Testi		
		Sayı	Ortalama	Ortanca	En Az	En Çok	SS	Sıra Ort.	U	p
Kondil /Ramus	Semptomlu	80	0.46	0.44	0.29	0.7	0.11	62.04	1316.5	0.241
	Semptomsuz	40	0.43	0.435	0.24	0.57	0.08	54.14		
	Toplam	120	0.45	0.44	0.24	0.7	0.10			

Tartışma

TMD oluşmasında çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Hastalık etiolojisinde travma, enfeksiyonlar ve gelişimsel anomaliler rol oynamaktadır [11]. TMD etiolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kas hiperaktivitesinin ve parafonksiyonel alışkanlıkların TMD'nin oluşmasında en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Kondiler asimetri eklem artiküler yüzeylerin aşırı yüklenmesine bağlı olarak yumuşak ve sert doku yüzeyinde özellikle farklılaşmayan mezenşimal hücrelerinin bulunduğu tabakada meydana gelen değişikliklere bağlı olarak oluştuğu gözlenmiştir[8]. Kas hiperaktivitesine bağlı olarak artiküler yüzeylerde meydana gelen aşırı yüklenme, hastalarda osteoartrit oluşmasına neden olmaktadır. Artiküler yüzeyinde meydana gelen aşırı yük eklem yumuşak doku komponentlerinde kalınlaşmaya neden olmakta ve kondiler asimetri kas hiperaktivitesine bağlı olarak oluşmaktadır. Eklem bölgesinde meydana gelen bu değişiklik adaptasyon kapasitesini aşana kadar semptomsuz devam ederken adaptasyon kapasitesi aşıldığı andan itibaren hastalarda semptomlar ortaya çıkmaktadır[8].

Panoramik radyografi, 1960 yılında diş hekimliği alanında kullanıma sunulduğu andan itibaren günümüze kadar mandibulada sağ ve sol taraftaki kondil ramus ve total yükseklik farkını ve asimetrisini ve TMD tanımlamada kullanılmıştır. Birçok çalışma TMD'nin ilk değerlendirmesi yapmak için bu tekniğin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Panoramik radyografiler asimetri değerlendirmesinde kabul edilebilir sonuçlar sunmaktadır ayrıca yapılan inceleme minimal invaziv sayılmakta ve hastalar düşük doz radyasyona tabi tutularak elde edilen veriler TMD hakkında detaylı bilgi vermektedir [12].

TMD, etiolojisi, morfolojisi, tedavisi yönünden çok kapsamlı bir konudur. Bu çalışmada kondil-ramus uzunlukları ve kondil/ramus oranı radyolojik veriler üzerinden değerlendirilmiştir. Yapılan literatür taramasında, TMD ve kondil-ramus boyu arasında, etiolojik ilişki yönünden değerlendirme yapan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Benzer çalışmaların da sayısı kısıtlı olup, aşağıda örnekleri verildiği üzere bu çalışmalar daha çok radyografi üzerinde yapılan ölçümlerin güvenilirliği konusundadır.

TMD olan hastalardaki kondilinyerdeğiştirmesini değerlendirilerek yapılan bir çalışmada; çalışma grubunda yer alan hastalarda kontrol grubuna göre kondilin vertikal ve horizontal olarak anlamlı derecede yer değiştirdiği tespit edilmiştir [13].

Posterior çapraz kapanış bulunan hastaların kondiler asimetrisi baz alınarak yapılan bir diğer çalışmada ise; genel, cinsiyet ve taraf bazlı değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır [14].

Tronje ve arkadaşlarının panoramik radyografinin doğruluğunu değerlendirmek üzere yaptığı çalışmada panoramik radyografilerin vertikal değerlendirmeler için kullanılabileceği ancak horizontal değerlendirmelerde kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Panoramik radyografide yapılan vertikal ölçümlerin doğruluğunun $\pm \%10$ olduğunu belirtmişlerdir [15].

Habets ve arkadaşlarının asemptomatik TMD bulunan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada hastalarda kondiler asimetri olduğunu saptamıştır. Kondil yüksekliğinin ölçmeye yönelik yaptığı bu çalışmada mandibulanın orijinal pozisyonundan 10mm ya da daha az hareket ettirilmesi sonucunda sağ ve sol taraftaki kondil yükseklik farkı %6'dan az bulunmuştur. Sonuç olarak sağ ve sol kondil yükseklik farkı %6'dan az ise bu panoramik radyografi çekiminden kaynaklanan teknik hata olarak nitelendirilirken %6'dan fazla fark saptanırsa kondiler asimetri varlığı düşünülmelidir [16].

Bezuur ve arkadaşlarının miyojen kökenli TMD hastalar ile artrojen kökenli TMD hastalarının kıyaslanmasına dayalı olarak yaptığı çalışmada kas kökenli TMD bulunan hastalarda vertikal kondil yüksekliğinin daha fazla olduğu belirlenmiştir [17].

Son yıllarda, manyetik rezonans (MR) ile yapılan çalışmalarda, spesifik TMD grubunda, kondil yüksekliğinin azaldığı, disk yapısının da kısaldığı bildirilmektedir. Ancak çalışmanın MR ile yapılması kemiksel ölçümlerin hassasiyetini azaltacağını düşündürmektedir[18].

Yapılan bu çalışmada ise 80'i semptomlu, 40'i semptomsuz toplam 120 TME değerlendirilmiş olup semptomlu TME'lerin kondil ve ramus uzunluklarının, semptomsuz TME'lere göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu, semptomlu ve semptomsuz TME'lerdeki kondil/ramus oranlarında ise istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Tüm yapılan değerlendirmeler ve klinik çalışmalar sonucunda TME hastalarının kondil ve ramus uzunlukları sağlıklı bireylere göre daha uzun olduğu söylenebilir. Bu bulgu, TMD'nin oluşmasında etkili olan etiolojik faktörlerden biri olarak düşünülebilir. Fakat teorinin desteklenebilmesi için örnek sayısı artırılmış; semptom, klinik ve radyografik görünüm olarak karşılaştırılmış çalışmalara gereksinim vardır.



Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Özcan B. Bruksizme eşlik eden miyofasyal ağrı sendromlu ve temporomandibular rahatsızlığı olan hastalarda oklüzal splint ve tens tedavilerinin klinik ve ağrı eşiği üzerine olan etkinliklerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Şişli Eftal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul;2005.
2. Yale SH, Ceballos M, Kresnoff CS, Hauptfuehrer JD. Some observations on the classification of mandibular condyle types. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963; 16: 572-77.
3. Gross A, Bumann A, Hoffmeister B. Elastic fibers in the human temporo-mandibular joint disc. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 464-68.
4. Dijkgraaf LC, de Bont LG, Boering G, Liem RS. Structure of the normal synovial membrane of the temporomandibular joint: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 332-38.
5. Maroudas A. Physical chemistry and the structure of cartilage. *J Physiol* 1972; 223: 21-22.
6. Pirttiniemi P, Kantomaa T. Electrical stimulation of masseter muscles maintains condylar cartilage in long-term organ culture. *J Dent Res* 1996; 75: 1365-71.
7. Bumann A, Roltzmann U; Çeviri Editörleri; Tüz H.H, Atıl F: Diş Hekimliği Renkli Atlası; Temporomandibular Eklem Bozuklukları, Fonksiyonel Tanı ve Tedavi Yöntemleri, 1. Baskı. İstanbul: Palme Yayıncılık; 2009: 76-79.
8. Wright E.F. *Manual of Temporomandibular Disorders*. 2nd ed. New Jersey: Wiley and Blackwell; 2010.
9. Bhat S. Etiology of temporomandibular disorders: the journey so far. *International Dentistry SA* 2011; 12: 88-93.
10. Habets LL, Bezuur JN, Naeiji M, Hansson TL. The orthopantomogram, an aid in diagnosis of temporomandibular joint problems. II. The vertical symmetry. *J Oral Rehabil* 1988; 15: 465-71.
11. Persson M. Mandibular asymmetry of hereditary origin. *Am J Orthod* 1973; 63: 1-11.
12. Saglam AA, Sanli G. Condylar asymmetry measurements in patients with temporomandibular disorders. *J Contemp Dent Pract* 2004; 15: 59-65.
13. Padala S, Padmanabhan S, Chithranjan AB. Comparative evaluation of condylar position in symptomatic (TMJ dysfunction) and asymptomatic individuals. *Indian J Dent Res* 2012; 23:122.
14. Uysal T, Sisman Y, Kurt G, Ramoglu SI. Condylar and ramal vertical asymmetry in unilateral and bilateral posterior crossbite patients and a normal occlusion sample. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136: 37-43.
15. Tronje G. Image distortion in rotational panoramic radiography. *Tandlakartidningen* 1983; 75 :88-91.
16. Habets LL, Bezuur JN, van Ooij CP, Hansson TL. The orthopantomogram, an aid in diagnosis of temporomandibular joint problems. I. The factor of vertical magnification. *J Oral Rehabil* 1987; 14: 475-80.
17. Bezuur JN, Habets LL, Hansson TL. The recognition of craniomandibular disorders; condylar symmetry in relation to myogenous and arthrogenous origin of pain. *J Oral Rehabil* 1989; 16: 257-60.
18. Ziang Z, Xieyi C, Qianyang X. Is Anterior Disc Displacement Without Reduction Associated With Temporomandibular Joint Condylar Height in Juvenile Patients Younger Than 20 Years? *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 843-49.

Orjinal Makale

Subjektif tinnitusun depresyon, anksiyete ve vücut kitle indeksi ile ilişkisi

Relationship between subjective tinnitus, depression, anxiety and body mass index

Türkan ACAR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya/Türkiye

ÖZ

Amaç: Subjektif tinnitus, yaşam kalitesini bozabilen ve birtakım psikiyatrik-somatoform hastalıklarla birlikte görülebilen bir klinik durumdur. Bu psikiyatrik bozukluklar arasında depresyon, anksiyete ve insomnia yer alır. Vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olan hastalarda da tinnitus sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada tinnitusun depresyon, anksiyete ve VKİ arasındaki ilişkiyi incelemek istedik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya Ocak 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında nöroloji polikliniğimize yönlendirilen tüm subjektif tinnituslu hastalar ile yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Tüm katılımcıların VKİ hesaplandı, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) anketleri de yapılarak sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Subjektif tinnitus tanılı 40 hastanın (17'si erkek) yaş ortalaması 39.6 idi. 50 sağlıklı kontrol grubunun (18'i erkek) yaş ortalaması 37 idi. Her iki grupta da yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. VKİ ortalaması hasta grubunda 31.7 ± 7.0 , kontrol grubunda 27.4 ± 4.4 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p=0.005$). BDÖ ortalama skoru hasta grubunda 24.2 ± 12.4 olup kontrol grubunda 8.3 ± 6.9 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$). HADÖ ortalama skoru hasta grubunda 7.0 ± 5.3 olup kontrol grubunda 1.8 ± 2.2 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Çalışmamızda, depresyon ve anksiyete varlığı ile artmış VKİ'nin, subjektif tinnitus ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin, henüz tam olarak aydınlatılamamış olan hastalık etyopatogenezindeki rolünü inceleyecek ve ayrıca tedavideki etkisini değerlendirilebilecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tinnitus; vücut kitle indeksi; depresyon; anksiyete

Sorumlu Yazar*: Türkan ACAR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya/Türkiye

E-posta: tdeniz38@hotmail.com

Received 09.04.2018 accepted 16.07.2018

Doi: 10.18663/tjcl.413912

ABSTRACT

Aim: Subjective tinnitus is a clinical condition that can disrupt the quality of life and be seen with some psychiatric-somatoform diseases. These psychiatric disorders include depression, anxiety and insomnia. There are also studies showing that the frequency of tinnitus is higher in patients with high body mass index (BMI). The aim of this study is to investigate the relationship between tinnitus depression, anxiety and BMI.

Material and Methods: All subjective tinnitus patients who were referred to our neurology outpatient clinic between January 2016 and July 2017 and age and sex matched healthy volunteers were involved to this study. BMI of all participants was calculated; Beck Depression Scale (BDS), Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) questionnaires were also performed and the results were compared statistically.

Results: The mean age of 40 patients (17 men) with subjective tinnitus was 39.6. The mean age of 50 healthy control subjects (18 males) was 37. There was no significant difference in age and gender in both groups. The mean BDS score was 24.2 ± 12.4 in the patient group and 8.3 ± 6.9 in the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.001$). In the case group, the mean BMI was 31.7 ± 7.0 and in the control group it was 27.4 ± 4.4 and there was a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.005$). The HARS mean score was 7.0 ± 5.3 in the patient group and 1.8 ± 2.2 in the control group and there was a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, increased VKI with depression and anxiety was found to be significantly associated with subjective tinnitus. These parameters need further work to examine the role of the disease in the etiopathogenesis of the illness that has not yet been fully elucidated and also to assess the effect of treatment.

Key Words: Tinnitus; body mass index; depression; anxiety

Giriş

Subjektif tinnitus herhangi bir ses kaynağı olmaksızın sadece hasta tarafından hissedilen ve insanların yaklaşık %1-2 sinde yaşam kalitesini bozabilen ve halen nedeni tam olarak aydınlatılmamış olan klinik bir antitedir [1]. Objektif tinnitusa oranla çok daha yaygın olarak görülen subjektif tinnitusun görülme sıklığı yaş ile birlikte artış gösterir ve 65 yaşın üzerinde %9 sıklıkta görülür [2].

Nörogörüntüleme yöntemlerinin son yıllardaki gelişmeleri sayesinde, tinnitusta santral işitsel yollarla ilişkili olmayan anatomik yapıların tutulumu gösterilmiştir [3,4]. Birtakım psikiyatrik hastalıklar ve insomnianın patogenezinde rol aldığı öne sürülen bu alanların tinnitusa olan ilişkisinin rastlantısal olmadığı düşünülmektedir. Özellikle depresyon, anksiyete ve psikoz gibi psikiyatrik bozukluklarla tinnitus arasındaki ilişki %15-75 arasında değişmektedir [5].

Depresyonun gelişiminde, nörotransmitterlerin, nörodejeneratif ve inflamatuvar faktörlerin rolü bilinmekte olup ve bu faktörlerin aynı zamanda beslenme durumunu da modifiye etmelerinden dolayı, VKİ ile depresyonu bazı ortak mekanizmalarla ilişkilendiren birkaç çalışma da mevcuttur [6,7].

Bu çalışmada, subjektif tinnitus ile depresyon, anksiyete, ve VKİ arasındaki ilişkiyi incelemek istedik.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ocak 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (SÜEAH), tinnitus yakınması ile kulak burun boğaz kliniğinde muayene edilerek tetkik edilmiş ve özellikle odiyometri testinde herhangi bir patoloji saptanmayan ve subjektif tinnitus tanısıyla kliniğimize yönlendirilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri: Bilateral tinnitus şikayeti olan, nörolojik ve otolojik muayenesi, odiyometrik incelemesi ve kliniğimize başvurduğu sırada mevcut nörogörüntüleme tetkiki normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri: Hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM), antidepresan kullanımı, kafa travması öyküsü ve endokrin bozuklukları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anketler, hastalarla yüz yüze görüşme ile tamamlandı. Hastaların tamamına Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) uygulandı. VKİ hesaplandı.

BDÖ: 0-9: Normal düzey, 10-18: Hafif düzeyde depresyon, 19-29: Orta düzeyde depresyon, 30-63: Majör depresyonu göstermektedir.

HADÖ: 0-5: Anksiyete yok, 6-14: Minör anksiyete, ≥ 15 : Majör anksiyete ile uyumludur.

VKİ: $< 24,9$: Normal, 25-29,9: Hafif kilolu, 30-34,9: Obez, > 35 : Morbit obez olarak sınıflandırıldı.

Bulgular

Hastaların tamamı bilateral tinnitus idi. Vaka grubunda 17 erkek, 23 kadın hasta olup yaş ortalaması 39.6 idi. Kontrol grubunda 18 erkek, 32 kadın olup yaş ortalaması 37 idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Vaka grubunda BDÖ değerlendirmesinde hastaların %15'i normal, %22,5'i hafif depresyon, %30'u orta depresyon ve %32,5'i majör depresyon; HADÖ değerlendirmesinde hastaların %45'i normal, %42,5'i minör anksiyete, %12,5'i majör anksiyete, VKİ ölçümünde %17,5'i normal, %27,5'i hafif kilolu, %15'i obez ve %40'i morbit obez olarak saptandı. Kontrol grubunda BDÖ değerlendirmesinde hastaların %70'i normal, %22'si hafif

depresyon, %6'sı orta depresyon ve %2'si majör depresyon; HADÖ değerlendirmesinde hastaların %90'ı normal, %10'u minör anksiyete, VKİ ölçümünde %22'si normal, %48'i hafif kilolu, %24'ü obez ve %6'sı morbit obez olarak saptandı.

Vaka grubunda VKİ, 31.7 ± 7.0 olup kontrol grubunda 27.4 ± 4.4 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p=0.005$). Vaka grubunda BDÖ skoru 24.2 ± 12.4 olup kontrol grubunda 8.3 ± 6.9 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$). Vaka grubunda HADÖ skoru 7.0 ± 5.3 olup kontrol grubunda 1.8 ± 2.2 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, VKİ, BDÖ ve HADÖ skorlarının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p			
		Ort.±s.s./n-%	Medyan		Ort.±s.s./n-%	Medyan					
Yaş		37,0	±	8,6	37,0	39,6	±	13,6	38,5	0,282	*
Cinsiyet	Kadın	32		64, %		23		57,5 %		0,530	**
	Erkek	18		36,0- %		17		42,5 %			
VKİ		27,4	±	4,4	28,0	31,7	±	7,0	32,0	0,005	***
BDÖ		8,3	±	6,9	6,0	24,2	±	12,4	21,5	<0,001	***
HADÖ		1,8	±	2,2	1,0	7,0	±	5,3	6,0	<0,001	***

* T testi / ** Ki-kare testi/ *** Mann-whitney u testi
(VKİ: Vücut kitle indeksi, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği)

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi, mann-whitney u testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Tartışma

Tinnitusun etyolojisinde nörootolojik birtakım bozukların yer alabileceği bilinmekle birlikte oldukça heterojen bir hastalık olup etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır [8]. Büyük epidemiyolojik araştırmalar, tüm popülasyonun %10-20'sinin tinnitus yakınmasının olduğunu ancak çok az bir kısmında tinnitusun yaşam kalitesini etkilediğini göstermektedir [9]. Tinnitus hastalarında eşlik eden depresyon ve anksiyete belirtileri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise oranlar sırasıyla %45-60 ve %19-45 arasında değişmektedir [10]. Belli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tinnitus hastalarında en az bir psikiyatrik bozukluk olabileceği (anksiyete %28, somatoform bozukluklar %15, davranışsal bozukluklar

%3) gösterilmiştir[11]. Salviati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tinnitusun etyopatogeneziye yönelik çok az bilgi olduğunu ve tinnitusun depresyon ve anksiyete gibi psikolojik hastalıklarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır[12].

Yapılan epidemiyolojik bir çalışmaya göre, majör depresyon yaygınlık oranı %5,2 bulunmuştur. [13]. Toplum tabanlı yapılan bir çalışmada anksiyete sıklığı %19 olarak saptanmıştır [14]. Bu çalışmada ise majör depresyon sıklığı vaka grubunda %32,5, kontrol grubunda ise %2, anksiyete sıklığı vaka grubunda %55, kontrol grubunda %10 saptanmış olup sağlıklı kontrol grubundaki değerler literatürde belirtilen değerlere yakın olup, vaka grubunda bu oranların daha yüksek olması, tinnitus hastalarında depresyon ve anksiyetenin daha sık görülmesi ile açıklanabilir.

Depresyon ve anksiyete durumunun tinnitusu mu tetiklediği yoksa tinnitusun mu bu psikiyatrik bozuklukları ortaya çıkardığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada stressin immun sistem, iç kulak ve endokrin sistemde değişiklikler oluşturabileceği ve bunun da psikiyatrik hastalıklara yaklaşılabileceği belirtilmiştir [15]. Çalışmamızda, subjektif tinnitus hastalarının kontrol grubuna göre depresyon ve anksiyete skorları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki bir diğer amaç, tinnitus hastalarında VKİ'nin önemini araştırmaktır. Obezite sıklığını araştırmak için yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %29.5'inde VKİ'nin ≥ 30 olduğu gösterilmiştir [16]. Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kötü sağlık durumunun tinnitus prevalansı ile ilişkili olduğu ve VKİ'nin yüksekliğinin tinnitus etyolojisinde yer alabileceği vurgulanmıştır [17]. Bizim çalışmamızda da VKİ'nin ≥ 30 olma sıklığı, vaka grubunda %55, sağlıklı kontrol grubunda %30 olup vaka grubunda belirgin oranda daha yüksekti.

Xiang ve arkadaşlarının yaptığı altı yıllık genişletilmiş bir çalışmada fazla kilolu ve obez olmanın, orta ve yaşlılarda depresif belirtilerin başlayabileceğini öngörebildiği belirtilmiştir [18]. Başka bir çalışmada ise çocukluk ve genç erişkin dönemdeki obezitenin yetişkin dönemdeki depresyon gelişimi ile ilgili yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir [19]. Bu çalışmalar ışığında VKİ yüksek olan kişilerde, özellikle depresyon belirtilerinin daha fazla görülebileceği öngörülebilir ancak bunun bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi açısından daha fazla sayıda vaka grubu ile çoklu değişken analizi yapılması gerekebilir.

Tarayabildiğimiz kadarıyla tinnitus hastalarında VKİ ile depresyon ve anksiyete düzeylerinin birlikteliğini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda tinnitus hastalarında VKİ yüksekliğine depresif bulgular ve anksiyete belirtileri de eşlik etmekteydi.

Sonuç

Bu çalışmada, tinnitus yakınması olan hastalarda, VKİ yönünden değerlendirme yapmak ve obezite mevcut olan kişilerde depresyon ve anksiyete belirtilerinin artabileceği, bu psikiyatrik bozuklukların da ayrıca tinnitüsü tetikleyebileceği vurgulanmak istenmiştir. Daha geniş katılımlı hasta ile yapılacak ilave çalışmalar bu birlikteliğin mekanizması hakkında da bilgi verebilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: Causes and Clinical Management. *The Lancet Neurology* 2013; 12: 920-30.
2. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 239-48.
3. Cho CG, Chi JG, Song JJ, Lee EK, Kim BH. Evaluation of anxiety and depressive levels in tinnitus patients. *Korean J Audiol* 2013; 17: 83-89.

4. Joos K, Vanneste S, De Ridder D. Disentangling depression and distress network in the tinnitus brain. *Plos One* 2012; 7: 405-44.
5. Pattyn T, Van Den Eede F, Vanneste S et al. Tinnitus and anxiety disorders: A review. *Hear Res* 2016; 333: 255-65.
6. Salvich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014; 140: 774-815.
7. Numakawa T, Richards M, Nakajima S et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with steroid hormones, cytokines, nutrition. *Front Psychiatry* 2014; 5: 136.
8. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Huang GH et al. Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. *Int J Audiol* 2011; 50: 313-20.
9. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *Lancet* 2013; 382: 1600-7.
10. Reynolds P, Gardner D, Lee R. Tinnitus and psychological morbidity: a cross-sectional study to investigate psychological morbidity in tinnitus patients and its relationship with severity of symptoms and illness perceptions. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004; 29: 628-34.
11. Belli S, Belli H, Bahcebasi T, Ozcetin A, Alpay E, Ertem U. Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 279-85.
12. Salviati M, Bersani FS, Terlizzi S et al. Tinnitus: clinical experience of the psychosomatic connection. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 267-75.
13. Ohayaon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 207-13.
14. Ansseau M, Dierick M, Buntinx F, Cnockaert P, De Smedt J, Van Den Haute M, Vander Mijnsbrugge D. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004; 78: 49-55.
15. Schaaf H, Flohre S, Hesse G, Gieler U. Chronic stress as an influencing factor in tinnitus patients. *HNO* 2014; 62: 108-14.
16. Bağrıaçık N, Onat H, İlhan B, Tarakci T, Oşar Z, Özyazar M, Hatemi H, Yıldız G. Obesity Profile in Turkey. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2009; 17: 5-8
17. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. Tinnitus: Theory and Management. London: BC Decker Inc 2004: 368
18. Xiang X, An R. Obesity and onset of depression among U.S. middle-aged and older adults. *J Psychosom Res* 2015; 78: 242-48.
19. Sanchez-Villegas A, Pimenta AM, Beunza J et al. Childhood and young adult overweight/obesity and incidence of depression in the SUN Project. *Obesity* 2010; 18: 1443-48.

■ Original Article

Retrospective analysis of electronic medical records of Syrian immigrants admitted to a training and research hospital in Turkey

Türkiye’de bir eğitim araştırma hastanesine başvuran Suriyeli göçmenlerin elektronik tıbbi kayıtlarının retrospektif analizi

Ezgi AGADAYI¹, Emine Ozer KUCUK², Aybuke Demir ALSANCAK³, Seval Gonderen CAKMAK², Rabia KAHVECI²

¹Sivas Akincilar State Hospital, Sivas/Turkey

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Health Technologies Unit, Ankara/Turkey

³Konya Provincial Health Directorate, Konya/Turkey

ABSTRACT

Aim: The Syrian citizens mass-migrated mostly to Turkey along with Lebanon, Jordan, and Iraq because of internal conflicts. Having access to health care is of great importance in such crisis situations. The aim of this study is to reveal the characteristics and the frequency of admission to health services of Syrian refugee patients, who have admitted to a tertiary hospital in Ankara.

Material and Methods: The patients of Syrian nationality who have admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital between 03.2014 - 02.2017 were included irrespective of their age in this descriptive retrospective study. Medical records were reviewed for available information such as the registered province, age, gender, number of patients, outpatient clinic, number of hospital admissions and emergency applications, the frequency of the diagnosis international classification of diseases (ICD) code, surgery status, surgery type, and the frequency of imaging requests.

Results: The total number of Syrian citizens was 2,205. The top three ICD diagnosis codes are “Symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (R00-R99)”, “Factors influencing health status and contact with health services (Z00-Z99)” and “Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (M00-M99)”. The most frequented clinic was the emergency medicine.

Conclusion: Most of the applications are the problems that could be diagnosed and treated in primary care. It is thought to be more effective that Syrian patients could be followed closely by family physicians, in term of patients and cost.

Keywords: Refugee; healthcare; asylum seeker

Corresponding Author*: Ezgi AĞADAYI, Sivas Akincilar State Hospital, Sivas/Turkey

E-mail: drezgiagadayi@hotmail.com

Received : 01.03.2018 Accepted: 28.05.2018

Doi: 10.18663/tjcl.400029

Bu çalışma 16. Uluslararası Doğu Akdeniz Aile Hekimliği Kongresinde Sözlü sunum olarak sunulmuştur. (11-14 Mayıs 2017)

Öz

Amaç: Suriyeliler iç çatışmalar sebebiyle, başta Türkiye olmak üzere; Lübnan, Ürdün ve Irak'a yoğun ve toplu göçler gerçekleştirmişlerdir. Sağlık hizmetlerine erişebilirlik kriz durumlarında büyük bir öneme sahiptir. Bu çalışmada amacımız, Ankara ilinde bulunan üçüncü basamak bir hastaneye başvuran Suriyeli mülteci hastaların özelliklerini ve sağlık hizmetlerine erişim sıklıklarını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif tanımlayıcı araştırmamıza, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 03.2014-02.2017 tarihleri arasında başvuran Suriye uyruklu hastalar, yaş sınırı aranmaksızın dahil edilmiştir. Hastaların; kayıtlı oldukları iller, yaş, cinsiyet, hasta sayısı, poliklinik, yatış ve acil başvuru sayısı, ICD (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması) tanı kodu sıklığı, ameliyat olma durumu, ameliyat grubu ve görüntüleme istenme oranları incelenmiştir.

Bulgular: Başvuran toplam Suriyeli sayısı 2205'tir. İlk 3 ICD tanı kodu grubu "Semptomlar ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları (R00-R99)", Sağlık durumu ve sağlık hizmetlerinden yararlanmayı etkileyen faktörler (Z00-Z99)" ve "Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları (M00-M99)"dir. En sık başvuru alan klinik Acil Tıp'tır.

Sonuçlar: Başvuruların çoğu birinci basamakta tanı ve tedavi edilebilecek problemlerdir. Suriyeli hastaların hasta ve maliyet açısından aile hekimleri tarafından yakından takip edilebilmelerinin daha etkili olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mülteci; sağlık hizmeti; sığınmacı

Introduction

The recent internal conflicts that begun in 2011 and worsened ever since in Syria, a bordering neighbor of Turkey in the south, have forced Syrians to internal and external migrations. The Syrian citizens mass-migrated mostly to Turkey along with Lebanon, Jordan, and Iraq [1].

In addition to the basic needs, such as shelter and healthcare in the temporary accommodation centers established in the border regions of Turkey, various psychological and physical needs of the victims of the Syrian crisis are also supplied [2]. However, most of those Syrians prefer to live outside these accommodation centers, among those are the Syrians who entered the country illegally, who have good financial condition, who wish to live with their relatives, or who have some other reasons [1]. The terms "refugee" or "asylum seeker" are not appropriate legal terms to define the Syrians who are present in Turkey due to the internal turmoil in their country. The legal status of the Syrian nationals in Turkey is "temporary protection". However, here we chose to use the term "refugee" in accordance with the international literature.

The refugees who had to survive in unsuitable conditions carry the risk of developing various health problems; especially trauma, malnutrition, anemia, infectious diseases, unwanted and risky pregnancies, psychological disturbances, and of aggravation of chronic illnesses already present [3]. Having access to health care is of great importance in such crisis situations.

According to the Temporary Protection Regulation, there is no copayment for basic and emergency medical services for the Syrian refugees. Secondary and tertiary healthcare services are

also covered under the Health Practice Statement provided that they have a referral from a public hospital.

The aim of this study is to reveal the characteristics and the frequency of admission to health services of Syrian refugee patients, who have admitted to a tertiary hospital in Ankara, a city quite far away from the border and yet has a substantial Syrian refugee population. It is thought that this study, defining the current situation, will contribute to the further planning of project areas and priorities.

Material and Methods

The patients of Syrian nationality who have admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital (ANTRH) between 10.03.2014 - 15.02.2017 were included irrespective of their age in this descriptive retrospective study.

Medical records were reviewed for available information such as the registered province, age, gender, number of patients, outpatient clinic, number of hospital admissions and emergency applications, the frequency of the ICD (Diagnosis International Classification of Diseases) diagnostic code, surgery status, surgery type, and the frequency of imaging requests. These data were obtained from the hospital's information system. Duplicate records were distinguished using the patients' temporary identity numbers.

The ICD diagnostic code version 10 was used in our study. The ICD diagnostic code are; Infectious and parasitic diseases (A00-B99); Malignant neoplasms (C00-D48); Diseases of blood, blood-forming organs, immune mechanism (D50-D89); Endocrine, nutritional, and metabolic disease (E00-E90);

Mental and behavioral disorders (F00-F99); Diseases of the nervous system (G00-G99); Diseases of the eye and adnexa (H00-H59); Diseases of the ear and mastoid process (H60-H95); Diseases of the circulatory system (I00-I99); Diseases of the respiratory system (J00-J99); Diseases of the digestive system (K00-K93); Diseases of skin and subcutaneous tissue (L00-L99); Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (M00-M99); Diseases of the genitourinary system (N00-N99); Pregnancy, childbirth, and the puerperium (O00-O99); Certain conditions originating in the perinatal period (P00-P96); Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities (Q00-Q99); Symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (R00-R99); Injury, poisoning, and certain other consequences of external causes (S00-T98); External causes of morbidity and mortality (V01-Y98); Factors influencing health status and contact with health services (Z00-Z99).

The institutional review board permissions for the study were obtained from the Ethics committee of the Ankara Numune Training and Research Hospital on 29.03.2017 with number E-17-1326.

Statistical analyses were performed with SPSS for Windows Version 18. The descriptive statistics were given in terms of frequency (n), percentage (%), mean, and lower (min) and upper (max) limits. Shapiro-Wilk test was used to determine whether the continuous variables were normally distributed.

Results

The total number of Syrian citizens who have admitted to the ANTRH between the above-mentioned dates was 2,205; the number of applications was 7,942. Of these patients, 962 (43.6%) were female and 1,243 (56.4%) were male. The mean age of the patients was 29.9 ±0.37 years (range: 0-116). Of the patients younger than 18 years, 194 (41.1%) were female and 277 (58.8%) were male. Of those 18 years old and older, 768 (44.3%) were female and 966 (55.7%) were male (Figure 1). Of these patients, 1,910 (86.6%) were registered in the province of Ankara.

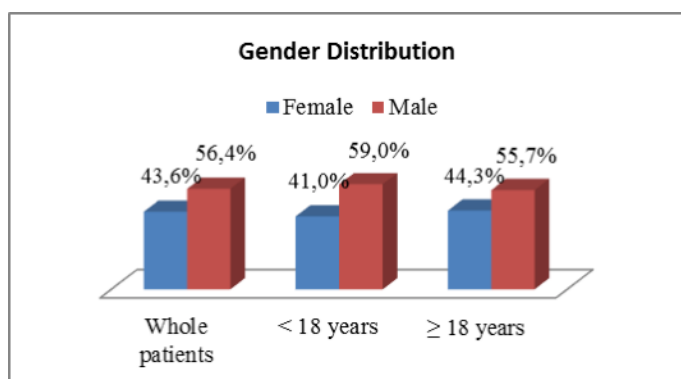


Figure 1. The gender distribution of the patients.

The average number of applications per patient was 3.6 (range: 1-84). Of the applications, 5,727 (72.1%) were for outpatient treatment, 1,376 (17.3%) were for emergency treatment, and 839 (10.6%) were hospitalized. The average number of applications per patient was 3.4 for outpatients, 1.6 for emergency patients, and 2.0 for inpatients. The average number of applications per patient for citizens of the Republic of Turkey (T.C.) in the same period was 2.2; this number was 2.2 for outpatients, 2.2 for emergency patients, and 2.4 for inpatients.

The most frequently applied medical specialties were Emergency Medicine (15.17%), Orthopedics and Traumatology (9.22%), Ophthalmology (8.55%), Obstetrics and Gynecology (6.77%), and Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (5.84%). The most frequent hospitalizations were in Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (14.89%), Ophthalmology (14.51%), Orthopedics and Traumatology (13.47%), General Surgery (12.80%), and Intensive Care (5.97%) (Table 1).

Hospitalized service and ICD Diagnosis	Percentage
1. Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery	
1.1. (Z00) Encounter for general examination without complaint, suspected or reported diagnosis - (R68) Other general symptoms and signs	14.6%
1.2. (T95) Sequelae of burns, corrosions and frostbite	5.9%
1.3. (S61) Open wound of wrist and hand	5.2%
2. Ophthalmology	
2.1. (Z00) Encounter for general examination without complaint, suspected or reported diagnosis - (R68) Other general symptoms and signs	30.0%
2.2. (H35) Other retinal disorders	10.0%
2.3. (H26) Other cataract	9.5%
3. Orthopedics and Traumatology	
3.1. (Z00) Encounter for general examination without complaint, suspected or reported diagnosis - (R68) Other general symptoms and signs	21.4%
3.2. (M25) Other joint disorders, not elsewhere classified	13.6%
3.3. (K21) Gastro-oesophageal reflux disease	10.7%
4. General Surgery	
4.1. (R10) Abdominal and pelvic pain	13.6%
4.2. (K80) Cholelithiasis	7.9%
4.3. (Z00) Encounter for general examination without complaint, suspected or reported diagnosis - (R68) Other general symptoms and signs	7.9%
5. Intensive Care	
5.1. (Z00) Encounter for general examination without complaint, suspected or reported diagnosis- (R68) Other general symptoms and signs	15.8%
5.2. (R07) Pain in throat and chest	5.6%
5.3. (I25) Chronic ischaemic heart disease	5.1%

A total of 570 Syrian nationals had undergone surgery in the hospital and the most frequent operations were group C major operations (Table 2).

Table 2. The surgery groups and numbers

Surgery groups	Number of patients' n (%)	Number of applications n (%)
A	36 (6.3%)	36 (5.6%)
B	116 (20.3%)	131 (20.5%)
C	144 (25.3%)	171 (26.8%)
D	134 (23.5%)	148 (23.2%)
E	140 (24.6%)	149 (23.3%)
Total	570	638

A: Specific operations and procedures, B: Special operations and procedures, C: Major operations and procedures, D: Mid-operations and procedures, E: Minor operations and procedures.

The first 5 most common ICD diagnostic codes when looking at the distribution of applications grouped by ICD diagnostic code; R00-R99, Z00-Z99, M00-M99, J00-J99 and S00-T98 (Figure 2).

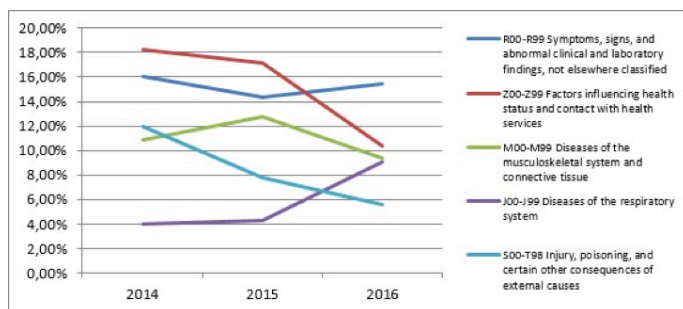


Figure 2. The distribution of the top five ICD diagnosis codes over the years. A total of 4 patients received “B55. Leishmaniasis” diagnosis in 3 years. No patient was diagnosed with Tuberculosis.

A total of 83,966 diagnostic test and 5,936 medical imaging orders were made for Syrian nationals. The numbers (and frequencies) of ordered imaging modalities were as follows: 3,373 (56.8%) for X-ray radiography, 1,050 (17.6%) for ultrasonography, 819 (13.7%) for computerized tomography, 375 (6.3%) for magnetic resonance imaging, and 319 (5.3%) for Doppler ultrasonography.

Discussion

The number of Syrian refugees in Turkey continuously increases. This also means an increasing burden on the healthcare system [4]. Understanding the behavior of Syrian refugees regarding the demand for the healthcare will guide the related government policies.

According to the data obtained from the Directorate General of Migration Management, the number of Syrian nationals registered in Ankara within the scope of temporary protection is 87,794. This corresponds to 1.6% of Ankara’s population.

On average, 2.5% of Syrians nationals living in Ankara have presented to the ANTRH at least once in this three-year period. The number of Syrians nationals registered in Turkey within the scope of temporary protection is 3,222,000, of which 1,496,121 (46.4%) are female and 1,725,879 (53.6%) are male. Of the Syrian patients presented to the ANTRH, 56.4% were male, which is consistent with the higher proportion of male Syrian refugees in Turkey. Similarly, the proportion of male Syrian refugees in hospital applications was higher in a previous study by Tahirbegolli et al. (64.1%) [5]. However, percentages of male patients were 44.2% in the study of Aygün et al. and 44.8% in the study of Gülaçtı et al [6,7]. There are 1,500,408 registered Syrian refugees under the age of 18, of which 716,299 (47.7%) are female and 784,109 (52.3%) are male. Of the Syrian patients under 18-year-old admitted to the ANTRH, 59% were male. There are no pediatric inpatient clinics in the ANTRH; only outpatient services are provided for children. In their study of Syrian patients under the age of 18 applying to a children’s hospital in Ankara and its emergency room, Oğuz et al. found that 56.2% of the patients were male [8]. In the study of Aygün et al., all of the applications are for different people [6]. In our study, a patient presented to the ANTRH for 3.6 times on average. The average number of applications per patient for Turkish citizens in ANTRH was 2.2 in the same period. The outpatient applications were more common for Syrian patients, while emergency visits were more common for Turkish citizens. This may be because the Syrian citizens might have visited the affiliated district clinics in their neighborhoods. In our study, applications to hospital services were categorized as outpatient, inpatient, and emergency care; the applications to affiliated district clinics and central clinics were not examined separately. The future studies may be expanded to include these categories.

Emergency medicine was the medical specialty that was most frequently applied to. The top five most frequent diagnoses by the ICD diagnosis code were R00-R99 (symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified), Z00-Z99 (factors influencing health status and contact with health services), M00-M99 (diseases of the musculoskeletal system and connective tissue), J00-J99 (diseases of the respiratory system), and S00-T98 (injury, poisoning, and certain other consequences of external causes). Emergency medicine was also the most utilized medical specialty in the study by Tahirbegolli et al.; the most frequent ICD diagnosis code was J00-J99 [5]. Other studies



have not categorized the diagnoses by the ICD code [6-10]. Infectious diseases were the most frequent diagnosis in the studies by Aygün et al. and by Oğuz et al.; upper respiratory tract infections in the studies by Gülaçtı et al. and Yurtseven et al [6-9]. In a health screening study done by Mockenhaupt et al. in Berlin, the most common diseases in refugees were intestinal parasites, eosinophilia, abnormal urinalysis, anemia, and schistosomiasis in any location [10]. Although these studies were conducted in different cities and countries in different years, the most common diagnoses are almost always infections. It is not surprising that infectious diseases are the most common diagnosis, given the current living conditions for the Syrian refugees.

When the variation of the diagnosis frequencies over the years was considered, respiratory system diseases (J00-J99) tend to increase while injuries, poisoning, and other conditions related to external causes (S00-T98) tend to decrease in our study. The refugees might have focused on the emergencies for visiting the hospitals at the initial periods of immigration but visited the hospitals more for non-communicable diseases as they settle down and have more information about insurance services.

In a study conducted at the surgical units in Kilis Public Hospital, Şimşek et al. found that the most frequent reasons for surgery were firearm injuries (83%) and explosive and shrapnel injuries (15%) [11]. In our study, the reasons for surgery for the operated patients were not explored; however, the most frequent hospitalizations were in surgical wards and the most frequent operations were group C major operations.

It was reported in the study by Doğru et al. in Hatay province bordering Syria that tuberculosis was frequently observed among the Syrian refugees and its overall frequency in the province has increased after the internal conflict has started in Syria [12]. In our study, no patient was diagnosed with tuberculosis within the three-year period. A total of 4 patients have been diagnosed with Leishmaniasis, an endemic disease in Syria, in the same period [13,14].

Conclusion

It has been found in our study that there have been a substantial number of applications by the Syrian nationals in three years to a tertiary hospital at an approximate distance of 750 km to the Syrian border. It is obvious that, with increasing immigration to Turkey, the applications to healthcare services will continue to increase. Our results showed that the Syrian nationals most frequently admitted to the hospital for

emergency care and that the most frequent diagnoses in these patients were those related to the infectious diseases. The fact that refugees have to survive in unsuitable conditions means that they are at risk of various problems such as malnutrition, anemia, trauma, and in particular infectious diseases. The results of our study support that it is necessary to take measures for improving the living conditions of refugees. In addition, it is very important for patients to have easy access to health services for these diseases. In this context, it is of great importance that the Syrian patients are followed-up by family physicians for the treatment of diseases that can be easily managed in the primary healthcare facilities, so that they benefit from preventive care services and the burden of secondary and tertiary healthcare facilities are reduced.

We also conclude that; the cost of healthcare services provided to the Syrian refugees should be evaluated separately and, future studies should be directed at investigating the disproportionately higher number of hospital visits in more detail to prevent abuse of services.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Center for Middle Eastern Strategic Studies. Suriye'ye komşu ülkelerde Suriyeli mültecilerin durumu: Bulgular, sonuçlar ve öneriler. ORSAM Rapor 2014; 189. http://www.orsam.org.tr/eski/tr/trUploads/Yazilar/Dosyalar/201452_189tur.pdf
2. Disaster and Emergency Management Presidency. Türkiye'deki Suriyeli sığınmacılar, 2013 Saha Araştırması Sonuçları. 2013. https://www.afad.gov.tr/upload/Node/17947/xfiles/syrian-refugees-in-turkey-2013_baski_30_12_2013_tr_1_.pdf
3. Yavuz Ö. The legal and ethical foundations of health assistances to Syrian refugees in Turkey. *Mustafa Kemal University Journal of Social Sciences Institute* 2015; 30: 265-280.
4. Döner P, Özkara A, Kahveci R. Syrian refugees in Turkey: numbers and emotions. *Lancet* 2013; 382: 764.
5. Tahirbegolli B, Çavdar S, Çetinkaya Sümer E, Akdeniz SI, Vehid S. Outpatient admissions and hospital costs of Syrian refugees in a Turkish university hospital. *Saudi Medical Journal* 2016; 37: 809.
6. Aygün O, Gökdemir Ö, Bulut Ü, Yaprak S, Güldal D. Evaluation of primary health care services which is provided to refugees within a public health center. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2016; 10: 6-12.

7. Gulacti U, Lok U, Polat H. Emergency department visits of Syrian refugees and the cost of their healthcare. *Pathogens and Global Health* 2017; 111: 219-24.
8. Oğuz S, Tuygun N, Polat E, Akça H, Karacan CD. War and children: effect of Syria civil war on a pediatric emergency department, 750 km away from the border. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine* 2016; 3: 135-39.
9. Yurtseven A, Özcan G, Saz EU. Comparison of between Syrian patients and Turkish patients who admitted to the pediatric emergency department: Experience of Ege University. *Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine* 2015; 2: 133-36.
10. Mockenhaupt F, Barbre K, Jensenius M, et al. Profile of illness in Syrian refugees: A GeoSentinel analysis, 2013 to 2015. *Euro Surveill.* 2016; 21: 30160.
11. Kocamer Şimşek B, Dokur M, Uysal E et al. Characteristics of the injuries of Syrian refugees sustained during the civil war. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2017; 23: 199-206.
12. Doğru S, Döner P. Frequency and outcomes of new patients with pulmonary tuberculosis in Hatay province after Syrian civil war. *Indian Journal of Tuberculosis* 2017; 64: 83-88.
13. Inci R, Ozturk P, Mulayim KM, Ozyurt K, Alatas ET, Inci MF. Effect of the Syrian civil war on prevalence of cutaneous leishmaniasis in Southeastern Anatolia. *Med Sci Monit* 2015: 2100-04.
14. Koltas IS, Eroglu F, Alabaz D, Uzun S. The emergence of *Leishmania major* and *Leishmania donovani* in southern Turkey. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2014; 108: 154-58.

■ Orijinal Makale

Sağlık eğitimi alan erkek öğrencilerin kendi kendine testis muayenesi yapma durumları ve etkileyen faktörler

The status of testicular self-examination of male students taking health education and the factors affecting

Saide FAYDALI

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Konya / TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Testis kanserinin erken teşhisi hastalarda tedavi sürecinin olumsuz etkilerini, tedavi maliyetini ve cerrahi müdahale gerekliliği azaltacak, doğurganlıkla ilgili problemler önlenilecek, yaşam kalitesi artacak, iyileşme süresi kısalarak, mortalite önlenilecektir. Testis kanserinin erken teşhisi için kendi kendine testis muayenesi yapılması önemlidir. Bu çalışma, sağlık eğitimi alan erkek öğrencilerin kendi kendine testis muayenesi yapma durumlarını ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu tanımlayıcı araştırma bir üniversitenin sağlık alanında eğitim veren bölümlerinde okuyan ve gönüllü olarak katılan 107 erkek öğrenci ile tamamlanmıştır. Verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalamalar, ki kare ve Spearsman's korelasyon testleri kullanılmıştır. Araştırma için ilgili kurum, etik kurul ve öğrencilerin onamları alınmıştır.

Bulgular: Öğrencilerin %10,3'ünün ailesinde kanser öyküsü bulunmaktadır. Öğrencilerin %33,6'sı kendi kendine testis muayenesi yapmayı bilmekte ve %21,5'i düzenli yapmaktadır. Lisans düzeyinde ve hemşirelik eğitimi alanların (%82,6) kendi kendine testis muayenesi yapma düzeylerinin diğer bölümlerde eğitim alanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu, muayene yapmamalarının en önemli nedeninin bu konuda bilgilerinin olmaması (%51,4) olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Sağlık profesyoneli olmaya aday olan bu öğrencilerin kendi kendine testis muayenesi yapmayı bilmesi ve düzenli yapması topluma rol modeli olmaları açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Erken teşhis; erkek; kendi kendine testis muayenesi; testis kanseri

Sorumlu Yazar*: Saide Faydalı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Konya / TÜRKİYE

E-posta: sdfydl@gmail.com

Received: 26.02.2018 accepted: 09.05.2018

Doi: 10.18663/tjcl.398681

ABSTRACT

Aim: Early diagnosis of testicular cancer will reduce the adverse effects of the treatment process reduce the cost of treatment and the need for surgical intervention, prevent problems related to fertility, increase the quality of life, shorten the healing time and may be prevent mortality in patients. It is important to perform a self-testicular examination for the early diagnosis of testicular cancer. This study was conducted to determine the status of self-testicular examination of health-educated male students and the factors that affect them.

Material and Methods: This descriptive study was completed with 107 male students studying at a university's health education departments and voluntarily participating. Numbers, percentages, averages, chi square and Spearsman's correlation tests were used in the analysis of the data. The relevant institution and Ethics Committee approvals and participants' informed consent were taken before the research.

Results: There is a family history of cancer of 10.3% of the participants. 33.6% of the students knew to do testicular self-examination and 21.5% of their had regular it. It was determined that in the undregraduate and nursing education areas (82.6%) were found to be significantly higher than those of the other departments at the testicular self-examination levels and the most important reason for not doing was the lack of information on this subject (51.4%).

Conclusion: It is important be a role-model for the community of students who are candidates for health professional that know how to do testicular self-examination and do it regularly.

Keywords: Early diagnosis; men; testicular cancer; testicular self-examination

Giriş

Testis kanseri (TK) 15-44 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanser türüdür [1-4]. TK'nin optimal tedavi olanaklarının henüz mevcut olmadığı, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yaygın hale geldiği bulunmuştur [2]. 2005 yılından 2025 yılına kadar %24 artışla Avrupa'da her yıl 23.000 yeni TK vakası olacağı ve her 100 erkekte birine TK teşhisi konulacağı tahmin edilmektedir [1].

TK bir veya iki testiste ortaya çıkabilir. TK'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, TK gelişimi için doğumsal ve edinsel risk faktörleri tanımlanmıştır [4]. TK ile en ilişkili kabul edilen risk faktörü geçirilmiş kriptorşidizm öyküsüdür. Orşiopeksi'den sonra bile TK riski devam etmektedir. Daha sonra perinatal riskler; intrauterin hayatta özellikle östrojen düzeyi, ikiz olma, annede kanama, yakın akrabalık risk olarak sıralanabilir. TK'nin diğer risk faktörleri; babada ve kardeşte TK olması, testis travması, inguinal herni, kabakulak ve orşittir[5].

Birleşmiş Milletler Gelişme Programı'nda yer alan ve uzun ve sağlıklı yaşam, eğitim ve gelir düzeyi gibi değişkenler dikkate alınarak hesap edilen İnsani Gelişme Göstergesi (Human Development Index) raporunda TK oldukça yüksek puana sahiptir [6]. TK olan hastalarda doğurganlığın korunması ve yaşam kalitesinin artırılması konusunda sağlık profesyonellerine önemli roller düşmektedir [5]. Cinsel kaygılar, işlev bozuklukları ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi büyük olduğundan önlemek, erken teşhis etmek ve tedavi etmek çok önemlidir [7]. Erken teşhis ile tedavi maliyeti ve cerrahi müdahale gerekliliği azalacak, iyileşme süresi kısalarak, ölümler önenebilecektir [1-5]. Literatüre göre TK %95 oranında

tedavi edilebilir, sağ kalım oranı yüksek kanserlerdendir [5-8]. Erken teşhis edilirse prognozu çok iyidir ve I. evrede 5 yıllık yaşam süresi %99'dur. TK'nin ileri evrelerinde tespiti tedavinin olumsuz etkilenmesi ve ölümlü sonuçlanabilir [9].

TK'nin en yaygın belirtisi testislerde ağrısız, sert şişlik ya da testisin büyümesidir [10]. Belirtilerin saptanabilmesi ve TK'nin erken teşhisi için kendi kendine testis muayenesinin (KKTm) önemi gün geçtikçe artmaktadır. KKTm TK'nin erken teşhisi için en kolay ve ucuz yoldur [4,11,12]. Erkekler KKTm yaparak skrotal anormalliklerin daha çok farkında olabilirler [13]. Kanser hastalarında tedavi sonrası %1-2 oranında ikinci bir kanser olasılığı ortaya çıkabilir. Bu nedenle tedavi sonrası bile hastaların aylık düzenli KKTm yapmalarının teşvik edilmesi gerekir [5,10]. 1970'lerden beri çalışılan KKTm konusunda başarılı olunamadığı görülmektedir [11,12,14-22]. Bu çalışma, sağlık eğitimi alan erkek öğrencilerin kendi kendine testis muayenesi yapma durumlarını ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sağlık alanında bir meslek sahibi olmak amacı ile eğitim alan erkek öğrencilerin konuya ilişkin bilinçli, uygulayıcı, eğitici ve toplum için rol model olmaları açısından yol gösterici olacaktır. Ayrıca erkeklerin KKTm yapma düzeylerinin artırılmasına ilişkin çalışmalara da katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Gereç ve Yöntemler

Bu tanımlayıcı ve ilişki arayıcı çalışma, bir üniversitenin sağlık yüksekokulunda okuyan erkek öğrencilerin KKTm yapma durumlarını ve etkileyen faktörleri saptamak amacı ile tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma verileri TK ve KKTm ile ilgili

literatür dikkate alınarak araştırmacı tarafından geliştirilen soru kağıdı kullanılarak ve yüzyüze görüşme yöntemi ile Aralık 2013'te toplanmıştır [3,7-11,16-23,29,31,34]. Soru kağıdı öğrencilerin sosyo-demografik bilgilerini, KKTM yapma durumlarını ve bunu etkileyen faktörleri soran 32 sorudan oluşmuştur.

Araştırmanın evrenini 197 erkek öğrenci oluşturmuştur. Evrenin tamamının örnekleme alınmasına karar verilmiştir. Araştırmanın ön uygulaması soruların anlaşılabilirliğini test etmek amacıyla 10 erkek öğrenciyle gerçekleştirilmiş, ön uygulama sonrasında görüş sorulan sorular alınan yanıtlar doğrultusunda maddelendirilmiş ve diğer seçeneği ile açık uçlu olarak da görüşlerini yazabilmeleri sağlanmıştır. Ön uygulamada yer alan öğrenciler araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmanın uygulaması çalışmaya katılmaya gönüllü olan 107 erkek öğrenci ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı reddeden 80 öğrenciye "neden reddettikleri?" sorulmuş; öğrenciler "Konuyu ayıp/utanç nedeni görüyorum, bu nedenle soruları yanıtlamak istemiyorum", "Ailemde böyle bir sorun yok. O nedenle katılmak istemiyorum", "İnternette bu konuda her türlü bilgiye ulaşılabilirim", "Görüşmeye katılmayı istemiyorum", "Uygulama

için ayıracak zamanım yok" gibi gerekçeler sunmuşlardır. Tanımlayıcı verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalamalar; ilişki arayışında ise %95 güç ve %5 yanlışma payı öngörülerek ki-kare ve Spearmans's korelasyon testleri kullanılmıştır.

Araştırmanın gerçekleştirilmesi için ilgili Üniversite Rektörlüğü'nden ve Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır. Araştırma için gönüllülük esas alınmış ve erkek öğrencilere bilgilendirilmiş onam formu açıklanarak yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan 18-26 yaş arasındaki 107 erkek öğrencinin yaş ortalaması \bar{X} : 21,0±1,7'dir. Öğrencilerin %39,3'ü önlisans, %60,7'si lisans eğitimi almaktadır. %45,8'i hemşirelik %15,9'u tıbbi dökümantasyon ve sekreterlik, %15,0'i sağlık kurumları yöneticiliği, %14,0'ü tıbbi laboratuvar ve %9,3'ü yaşlı bakımı bölümlerinde okumaktadır. Öğrencilere gelir düzeyleri sorulduğunda %12,1'i düşük, %67,3'ü orta ve %20,6'sı yüksek gelir düzeyinde olduklarını belirtmiştir. Öğrencilerin %10,3'ünün ailesinde kanser öyküsü bulunmakta sadece birinin ailesinde TK öyküsü bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Öğrencilerin KKTM yapma durumlarını etkileyen faktörler (n:107)

Etkileyen faktörler	KKTM yapan		KKTM yapmayan		Toplam		İstatistiksel analiz
	n	%	n	%	n	%	
Yaş (X: 21,0±1,7)							
18 yaş	2	8,7	1	1,2	3	2,8	X ² :7,510 p:0,378*
19 yaş	1	4,4	12	14,3	13	12,1	
20 yaş	7	30,4	29	34,5	36	33,6	
21 yaş	6	26,1	18	21,4	24	22,4	
22 yaş	1	4,4	11	13,1	12	11,2	
23 yaş	3	13,0	6	7,1	9	8,4	
24 yaş	2	8,7	5	6,0	7	6,5	
26 yaş	1	4,4	2	2,4	3	2,8	
Eğitim düzeyi							
Önlisans	4	17,4	38	45,2	42	39,3	X ² :6,411 p:0,011
Lisans	19	82,6	46	54,8	65	60,7	
Bölüm							
Hemşirelik	19	82,6	30	35,7	49	45,8	X ² :27,387 p:0,000
Tıbbidökümantasyon/sekreterlik	4	17,4	13	15,5	17	15,9	
Sağlık kurumları yöneticiliği	-	-	16	19,0	16	15,0	
Tıbbi laboratuvar	-	-	15	17,9	15	14,0	
Yaşlı bakımı	-	-	10	11,9	10	9,3	
Gelir düzeyleri							
Düşük	2	8,7	11	13,1	13	12,1	X ² :0,353 p:0,838
Orta	16	69,6	56	66,7	72	67,3	
Yüksek	5	21,7	17	20,2	22	20,6	
Ailede kanser öyküsü							
Kanser var**	3	13,0	8	9,5	11	10,3	X ² :0,230 p:0,631
Kanser yok	20	87,0	76	90,5	96	89,7	
Toplam	23	21,5	84	78,5	107	100,0	

* Ki-kare testi 18-21 yaş ve 22-26 yaş grupları arasında yapılmıştır. Toplam sütunu ile verilen araştırmanın frekans dağılımları ayrı bir tabloda verilmeyip bu tabloda yer aldığından yaşlara göre dağılım açık olarak verilmiştir.

** Öğrencilerden birinin ailesinde testis kanseri öyküsü bulunmaktadır.

Çalışmada öğrencilerin %21,5'inin KKTM yaptıkları, %78,5'inin ise hiç KKTM yapmadığı belirlenmiştir. Lisans düzeyinde eğitim alanların (%82,6) / hemşirelik eğitimi alanların (%82,6) KKTM yapma düzeylerinin diğer bölümlerde eğitim alanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu ortaya konmuştur ($p < 0,05$). Yaş, sosyo-ekonomik düzey ve ailesinde kanser öyküsü olma durumları ile KKTM yapma durumları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 2'de öğrencilerin TK ve KKTM ile ilgili bilgi ve uygulamalarına ilişkin soruların yanıtları toparlanmıştır. Öğrencilerin sadece %15,0'i TK'nin 15-44 yaş arası genç-yetişkin erkeklerde görüldüğünün farkındadır. Öğrencilerin %29,9'u yenidoğan testis muayenesini bilmektedir. Öğrencilerin %33,6'sı TK belirtilerinden en az birini sıralayabilmiş ve yine %33,6'sı KKTM'nin nasıl yapıldığını tanımlayabilmiştir.

Tablo 2. Öğrencilerin TK ve KKTM ile ilgili bilgi ve uygulamasına ilişkin özellikler (n:107)

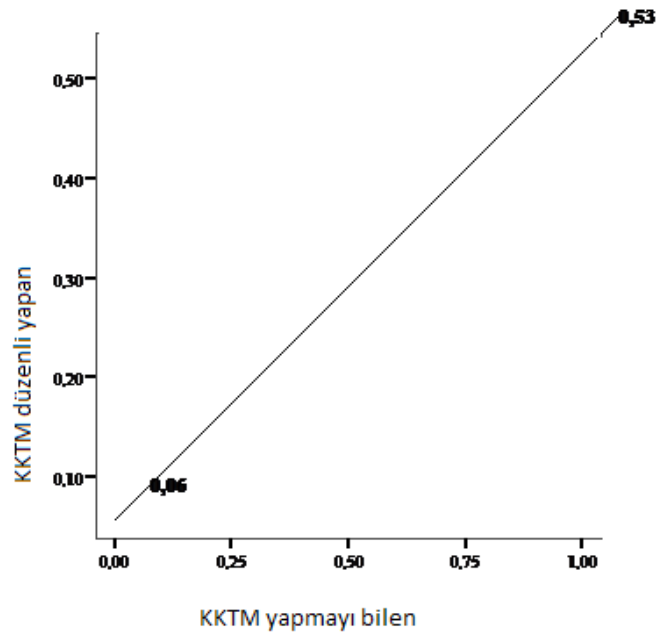
Özellik	n	%
TK için riskli yaş grubunu bilen	16	15,0
Yenidoğan testis muayenesini bilen	32	29,9
TK belirtilerini bilen	36	33,6
KKTM nasıl yapıldığını tanımlayabilen	36	33,6
KKTM ile ilgili bilgi kaynağı*		
Öğretim elemanı	30	28,0
Erkek akran	18	16,8
Kendim araştırdım/ internet, kitap vb	13	12,1
Kız arkadaş/partner	7	6,5
Anne/baba	4	3,7
Bir başkasına testis muayenesini öğretir mi?		
Evet	60	56,1
Hayır	47	43,9
Başkasına testis muayenesi yapar mı?		
Evet	35	32,7
Hayır	72	67,3
KKTM yapma sıklığı		
Ayda bir düzenli	14	13,1
Her duşta, haftada bir kez	9	8,4
KKTM yapmayan	84	78,5
KKTM yapma şekli*		
Elle muayene	23	21,5
Ayna karşısında görerek	11	10,3
Doktor yapmalı	8	7,5
Ereksiyon sırasında	2	1,9
KKTM yapmama nedeni*		
Nasıl yapılacağını bilmeme	55	51,4
Faydasına inanmama	35	32,7
Önemsememe	13	12,1
Ailede testis kanseri olmadığı için gerekli bulmama	8	7,5
Düzenli yapmayı başaramama/unutma	6	5,6
Muayene sonucunun kötü olmasından korkma	4	3,7
Testislerine dokunmanın günah olduğunu düşünme	4	3,7
Herhangi bir sağlık sorunu olmaması	2	1,9
Cinsel birleşme sorunu olmaması	1	0,9

* Öğrenciler birden fazla seçenek işaretlemiştir.

Öğrencilerin %37,4'ü KKTM'ni öğretim elemanlarından, %16,8'i erkek arkadaşlarından/akranlarından, %6,5'i kız arkadaşından/partnerinden ve %3,7'si anne/babasından öğrendiğini ifade etmiştir. Tabloda yer almamakla birlikte öğrencilerin %8,4'ü KKTM'ni yapmayacağı için öğrenmesine gerek olmadığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %43,9'u KKTM'ni bir başkasına öğretmeyeceği, %67,3'ü ise bir başkasına testis muayenesi yapmayacağı/yapmak istemediği yanıtını vermiştir. Testis muayenesini öğretmek / yapmak istemeyenler neden olarak "utangaçlık, dini inancına aykırı olması / günah olduğu düşünme, yeterli bilgisinin olmaması, başkasının testisine dokunmayı tiksindirici bulma" olarak belirtmiştir (Tablo 2).

KKTM yapma sıklığı ile ilgili %13,1'inin ayda bir kez düzenli muayene yaptıkları, %8,4'ünün ise her duşta ya da haftada bir kez yanıtı verdikleri saptanmıştır. KKTM yapma biçimini ise öğrencilerin %21,5'i elle muayene, %10,3'ü ayna karşısında görerek şeklinde tanımlamıştır. Öğrencilerin %7,5'i muayeneyi doktorun yapması gerektiğini, %1,9'u ise ereksiyon sırasında olması gerektiğini düşünmektedir. KKTM yapmamalarının en önemli nedenlerinin %51,4 nasıl yapılacağını bilmeme olduğu, %32,7'sinin KKTM'sinin faydasına inanmadıkları için yapmadıkları saptanmıştır (Tablo 2).

Öğrencilerin KKTM yapmayı bilme ve düzenli yapmaları arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş, pozitif yönde, orta kuvvette ve anlamlı ilişki saptanmıştır (Spearman's r : 0,542 ve p :0,000) (Grafik 1).



Grafik 1. KKTM yapmayı bilme ve düzenli yapma ilişkisi

Bunlara ilave olarak şu sorular yöneltilmiş ve yanıtları niteliksel olarak gruplandırılmıştır;

TK'inden korunmak için nelere dikkat ediyorsunuz?

Öğrencilerin %57,0'si radyasyondan, %21,5'i testise travma/darbe almaktan, %16,8'i ise kemoterapiden kaçınacaklarını ifade etmiştir. Öğrencilerin %13,1'i TK'ne erken yaşta cinsel birleşmenin, %10,3'ü ise geç yaşta cinsel birleşmenin etkisi olacağını ifade etmiştir. Öğrencilerin %30,8'i ise ailede kanser öyküsü varsa korunamayacaklarını düşünmektedir.

TK ve infertilite arasında nasıl bir ilişki vardır?

Öğrencilerin %28,0'i kesinlikle infertilite olacağı, %4,7'si infertilitenin olasılığı olduğu, %10,3'ü infertilite olmayacağı ve %15,0'i bu konuda fikrinin olmadığını ifade etmiştir. Az sayıda öğrenci (%1,9) "erken teşhisle infertilitenin önlenilebileceğini", "TK olan kişinin çocuğunun olmaması gerektiğini, olursa anomalisi olabileceğini" düşünmektedir.

TK ile cinsellik arasında nasıl bir ilişki vardır?

Öğrencilerin %28,7'si cinsel birliktelikte sorun yaşanacağını, %5,6'sı cinsel yaşamın tamamen biteceğini ve %14,0'ü bilmediğini ifade etmiştir. Az sayıda öğrenci (%1,9) "kansere olan cinsel ilişkiye girmemesi gerektiği, kanserin cinselle bulaşabileceği ve cinsel partnerinin kanser olduğunu öğrenirse birliktelikten kaçınabileceği" yorumunda bulunmuştur.

Sperm bankaları ile ilgili görüşleriniz nelerdir?

Öğrencilerin %7,5'i çocuğu olmayan aileler için gerekli olduğunu, %2,8'i sperm bankalarının artırılması gerektiğini, %2,8'i gelecekte çocuk isteyebileceği için gerekli olduğunu ve %4,7'si fikri olmadığını ifade etmiştir. Öğrencilerin %36,4'ünün ifadelerinden sperm bankalarını, TK'nin tedavi sürecinin bir parçası olarak değil, ticari amaçlı sperm donasyonu ve sperm satın alarak çocuk sahibi olma ile yorumladıkları görülmüştür. Öğrencilerin %23,4'ü "ticari amaçla sperm bağışını yanlış bulduğunu, böyle bir eylemde bulunmasının olası olmadığını", %9,3'ü "sperm bağışının dolaylı olarak zina olduğunu düşündüğünü ve/veya dini inanış olarak yanlış bulduğunu" ifade etmiştir. Az sayıda öğrenci (%2,8) "duygusal bir bağ olmadan çocuk sahibi olunmaması gerektiğini düşündüğünü", "kültürel olarak iyi karşılanmayacağını" ve "aile kavramını ortadan kaldıracığını" düşündüklerini ifade etmiştir.

Sizce TK ve KKTM'ne kültürel yaklaşım nasıldır?

Öğrencilerin %14,0'ü TK'nin toplumda konuşulmaktan kaçınılan, gizlenmeye çalışılan bir durum olduğunu, %12,1'i halkı yeterince bilinçli bulmadıklarını, bilinçlendirecek eylemlerin gerekliliğini, %10,3'ü TK olan hastanın "erkekliliğinin sorgulanması", "çocuğunun olmayacağı", "ayıplanma/hor görülme" şeklinde dışlanma ile karşılaşacağını ifade etmiştir. Öğrencilerin %3,7'si "TK olan hastanın utanma/ayıplanma korkusu ile doktora gitmekten kaçındığı ve bu durumu teşhiste gecikmeye neden olduğu için önemli bulduğunu"nu ifade etmiştir.

Tartışma

Bu çalışma sağlık alanında eğitim alan bir grupta gerçekleştirildiği halde öğrencilerin TK riski ile ilgili bilgilerinin, KKTM'ni bilme ve yapma durumlarının istenen seviyede olmadığı dikkati çekmektedir (Tablo 1, Tablo 2). Sağlık profesyonellerinin testis kanseri ve KKTM konularında diğer gruplara göre farkındalıklarının yüksek olduğu, bunun önemli olduğu ortaya konmuştur [3]. Bu çalışma da bilme ve yapma davranışlarının pozitif yönde ve orta kuvvette ilişkili bulunması önemlidir (Grafik 1). Roy ve Casson'un çalışmasında sağlık profesyonellerinin %55'inin KKTM'nin önem ve amacını bildiği, %35'inin aylık periyotlarla yapılması gerektiğini bildiği, yalnızca %10'unun uyguladığı, TK riski taşıyanların % 17'sinin KKTM'sini hiç duymadığı, hiçbirinin risk faktörlerini, belirti ve bulguları tam olarak sayamadığı saptanmıştır [3]. Shepherd ve arkadaşlarının çalışmalarında her ay KKTM tavsiye edenlerin % 48,7 olduğu, % 24,3'ünün her gün/her hafta şeklinde, % 25,2'sinin 3-6 aylık aralıklarla KKTM yapma sıklığı belirttiği, % 56,5'inin son bir ay içerisinde KKTM yapmadığı saptanmıştır [23]. TK ve KKTM muayenesi hakkında halkın farkındalığına ilişkin Kuzgunbay ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların % 11,1'inin TK hakkında bilgisi olduğu, ancak onlardan sadece %1,4'ünün TK hakkındaki sorulara doğru yanıt verdiği saptanmıştır. Katılımcıların % 2,5'i KKTM yapmakta, ancak bunların sadece % 1,0'i ayda bir kez rutin olarak KKTM yapmaktadır [11]. Erkeklerde gerçekleştirilen benzer çalışmalarda TK'nin görülme sıklığındaki artışa rağmen genç erkeklerin bu tümör ve kendi yaş gruplarındaki yaygınlığı hakkında bilgi sahibi olmadıkları, ayrıca TK genel belirtilerini tanımadıkları ve neredeyse hiç KKTM yapmadıkları saptanmıştır. Bu çalışmalarda TK ve KKTM'ni bilme, uygulama ve tutuma dönüştürmenin önemi vurgulanmıştır [11,12,14-22].

Bu çalışmada lisans düzeyinde ve hemşirelik eğitimi alan öğrencilerin KKTM'ni bilme (%33,6) ve yapma (%21,5) oranının diğer bölümlerden daha yüksek olduğu ve anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür (Tablo 1 ve 2). Bu durum diğer sağlık branşlarının eğitimlerinde bu konunun üzerinde durulmadığını düşündürmektedir. Oysa bu konu toplumsal/evrensel bir sorundur ve sağlık profesyoneli olmaya aday tüm grupların sağlığı geliştirmeyi hedefleyen bu gibi konularda farkındalığının artırılması gereklidir. Avrupa ülkelerinde gösterilen çabalar sonucu KKTM oranının anlamlı şekilde arttığı görülmektedir [14]. KKTM ile ilgili verilen eğitimle bu konuda farkındalık ve uygulama düzeyleri artırılabilir [24]. Genç erkeklerde KKTM eğitimi ve toplumsal organizasyonlarla sağlık davranışlarını teşvik çabaları gereklidir [25]. Casey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; işeme bozukluğu, kilo kaybı, rektal kanama, cinsel işlev bozukluğu, sırt ağrısı,

halsizlik gibi diğer nedenler de TK için olası ön semptomlar olarak açıklanmaktadır. Erkeklerin % 72'si olası semptomların farkında değilken, % 17,7'sinin olası bulgularla ilgili soruları cevapsız bıraktığı veya bilmediği belirtilmiştir [9]. Testislerde gözlemlenen değişikliklerin çoğu TK'ne neden olmaz. Hidrozel, kist, yaralanma, iltihap ve fitik gibi kanser olmayan durumların da testislerde meydana gelen bu değişikliklerin sebebi olabileceği unutulmamalıdır [9,26].

Bu çalışmada öğrencilerin % 29,9'unun yeni doğan testis muayenesini bildiği saptanmıştır (Tablo 2). TK ile ilgili gerçekleştirilmesi gereken ilk teşhis, ilişkili risk faktörü olması nedeni ile kriptorşidizmdir. Kriptorşidizmi tedavi amacı ile gerçekleştirilen orşiopeksi'den sonra bile TK riski devam etmektedir [5]. Öğrencilerin TK risk faktörlerini ve yenidoğanda inmemiş testis muayenesini bilmesi TK önleme açısından önemlidir. İnmemiş testis muayenesi doğumdan hemen sonra gerçekleştirilmelidir. Ancak nadiren gözden kaçmakta ya da retraktıl testis şeklinde ortaya çıkabilmektedir [27].

Bu çalışmada öğrencilerin KKTm yapma durumunu anlamlı etkileyen etken hemşirelik lisans eğitimi almak olarak belirlenmiştir. Yaş, sosyo-ekonomik durum ve ailede kanser hikayesi olma durumunun etkilemediği saptanmıştır (Tablo 1). Benzer çalışmalarda KKTm, TK belirti ve bulguları bilme ve yapma düzeylerini farklı yaş gruplarında olmanın etkilemediği saptanmıştır [3,9]. Shepherd ve arkadaşların çalışmasında KKTm açıklayan sosyal, bilişsel ve emosyonel faktörler incelenmiş; tutum ve algılanan kontrolün KKTm yapma niyetlerini pozitif yordadığı, utanmanın KKTm'sini negatif yordadığı bulunmuştur [23].

Bu çalışmada KKTm yapmamanın en önemli nedeni konu hakkında bilgi sahibi olmama iken, daha sonra faydasına inanmama ve önemsememe, kendinde gelişmeyeceğini düşünme gibi faktörler sıralanmıştır. Daha sonra dini ve kültürel nedenlerin yer aldığı görülmüştür (Tablo2). Benzer çalışmalarda suçluluk, utanma, günah gibi duygular, önemsememe, kanserin ortaya çıkmasından korkma, muayenenin ağrılı olduğunu düşünme ve zaman alıcı bulma gibi nedenlerle erkeklerin KKTm yapmadıkları saptanmıştır [11,17,19-21]. Shepherd ve ark. çalışmasında katılımcıların %53,04'ünün kendilerinde testis kanseri olma olasılığının düşük olduğunu düşündükleri saptanmış, bu görüşlerinin KKTm yapma niyetleri ve davranışları ile ilişkili bulunmadığı belirlenmiştir [23]. KKTm yapmama ile benzer nedenlerle eğitim vermektense hastasına testis muayenesi yaptırmaktan kaçındıkları dikkati çekmiştir. TK için risk grubundaki kişilere KKTm'nin önemini anlatılması ve doğru uygulamanın öğretilmesi gerekmektedir [28]. Bu konuda sağlık çalışanlarına önemli roller düşmektedir.

Çalışmada öğrenciler sağlık profesyoneli olmak üzere eğitim aldıklarından TK ve KKTm ile ilgili bilgiyi çoğunlukla

öğretim elemanından almıştır. KKTm'ni öğrenme ile ilgili açıklamalardan eğitim veren kişinin aynı cinsiyette olmasını önemsedikleri, çok azının partnerinden öğrendiği ortaya çıkmıştır (Tablo 2). Kuzgunbay ve arkadaşlarının çalışmasında testis kanseri hakkında bilgisi olan katılımcıların % 67,1'inin edindikleri bilgiyi internetten ve medyadan, % 5,6'sının okuldan, % 11,2'sinin arkadaşlarından ve yalnızca % 11,2'sinin tıbbi kaynaklardan edindiği saptanmıştır [11].

Bu çalışmada öğrencilerin TK'nin ve tedavinin doğurganlığı etkileyeceği ile ilgili görüşleri olmakla birlikte, görüşmelerimiz doğurganlık ilişkisini tam olarak kavrayamadıklarını düşündürmektedir. TK olan hastanın tedavi ve bakımında doğurganlığı koruma önemli bir konudur [10,29,30]. TK'inde tümörün kendisi ve testise uygulanan cerrahinin doğurganlık üzerine etkisi vardır. Buna ilave olarak farklı alanlarda yer alan (ör: hipotalamus ve hipofizi etkileyen) tümörlerin tedavisi, kemoterapi ve radyoterapinin gonadotoksik etkileri nedeni ile doğurganlık problemi olabilir. Bu durum hipogonadizm tedavi yoğunluğu ile ilişkilidir [29-31]. Kemoterapi ya da radyoterapi nedeni ile ortaya çıkan azospermi ya da oligosperminin 2-5 yıl içerisinde düzelmesi beklenir [29]. Ayrıca seksüel olarak aktif olan hastaların kemoterapi sırasında ilişkiden kaçınması ya da bir doğum kontrol yöntemi kullanması önemlidir [5,10]. Son zamanlarda TK tedavisinden sonra sağ kalanlarda hızlandırılmış hormonal yaşlanma riskinde artış da (ör. tedaviden 20 yıl sonra) rapor edilmiştir [30].

Bu çalışma sonuçları benzer şekilde TK ve tedavisinde cinsellikle ilgili bilgilerinde net olmadığını düşündürmüştür. "Cinsellik hem en çok merak edilen, hem de en çok yasaklanan, hem en çok konuşulan hem de aslında hiç konuşulmayan, çok bilindiği iddia edilen ama aslında çok az bilinen, bir yanda övünülen diğer yanda ise aslında çok utarılan bir konu olması nedeniyle zorlu bir konudur". Cinselliğin bir tabu olduğu görüşü devam etmekte, kişilerin yetiştiği ve içinde yaşadığı aile, yakın çevre, alt kültür ve toplumsal yapı, gelenekler ile dini inanç ve ahlaki tutumlar cinsel tutum ve davranışlarımızı belirleyenler arasındadır [32].

Sperm bankaları ile ilgili olarak da öğrencilerin verdiği cevaplar yetersiz bilgi ve bazı ön yargılarını yansıtmaktadır. Girasole ve arkadaşlarının sperm bankalarının kullanımına ilişkin yaptıkları çalışmada TK'li hastaların %24'ünün sperm bankalarını kullandığı ortaya konmuştur [33].

Öğrencilerin cevaplarında TK oluşumunda erken ya da geç yaşta cinsel birlikteliğin etkisi olacağı, kanser olanın cinsel ilişkiye girmemesi gerektiği, cinsel yolla kanserin bulaşacağını düşünmeleri gibi farklı inanışlarının olduğu dikkati çekmektedir. Öğrencilerin bu ve diğer ifadelerinden (Tablo 2) TK nedenlerini bilmedikleri anlaşılmaktadır. Casey ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde katılımcıların



sadece %8'i TK'nin nedenlerini (herediter, travma, sigara içme, kriptorşidizm, sıkı pantolon) tanımlayabilmiştir [9].

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda; sağlık eğitimi alan erkek öğrencilerin çoğunluğunun TK ve KKTM ile ilgili bilgilerinin yetersiz olduğu ve ayda bir düzenli KKTM yapmadıkları belirlenmiştir. Öğrencilerin eğitimleri sırasında TK ve KKTM ile ilgili bilgi ve uygulamalarının artırılması önemlidir. Bu öğrenciler sağlık profesyonelleri olarak TK ve KKTM konusunda toplumu bilgilendirerek, rol modeli olacaklardır. Genç erkeklerde KKTM eğitimi ve toplumsal organizasyonlarla sağlık davranışlarını teşvik çabaları gereklidir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

*Bu çalışma "9. Ulusal Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi, 12-15 Kasım 2015, Muğla'da poster bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Cornet CL, Lortet-Tieulent J, Forman D et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *European Journal of Cancer* 2014; 50: 831-39
2. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *European Urology* 2011; 60: 374-79
3. Roy RK, Casson K. Attitudes toward testicular cancer and self-examination among Northern Irish males. *American Journal of Men's Health* 2017; 11(2): 253-61.
4. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *European Urology* 2014; 65: 1095-106
5. Viatori M. Testicular cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 2012; 28: 180-189
6. United Nations Development Programme. Human Development Reports 2014. <http://hdr.undp.org/en> (Erişim tarihi: 09 Eylül 2017).
7. Bozdemir N, Özcan S. Cinsellik ve cinsel sağlığa genel bakış. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care* 2011; 5: 37-46.
8. Sui W, Morrow DC, Bermejo CE, Hellenthal NJ. Trends in testicular cancer survival: a large population-based analysis. *Urology* 2015; 85: 1394-98.
9. Casey RG, Grainger R, Butler MR, McDermott TED & Thornhill JA. Public awareness of testis cancer and the prevalence of testicular self-examination changing patterns over 20 years. *Urology* 2010; 76: 915-18.
10. Stevenson TD, McNeill JA. Surgical management of testicular cancer. *Clinical Journal Of Oncology Nursing* 2004; 4: 355-60
11. Kuzgunbay B, Yaycıoğlu Ö, Soyupak B, Atay Kayış A, Ayan S, Yavaşcaoğlu İ, Cal C, Beduk Y. Public awareness of testicular cancer and self-examination in Turkey: A multicenter study of Turkish Urooncology Society. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013; 31: 386-391
12. Werk RS, Hill JC, Graber JA. Impact of knowledge, self-efficacy, and perceived importance on steps taken toward cancer prevention among college men and women. *J Canc Educ* 2017; 32: 148-54
13. Casey RG, Grainger R, Butler M, McDermott TED & Thornhill JA. Scrotal signs and symptoms in the general population, the value of testis self-examination and the pitfalls of a scrotal screening programme: is the two-week rule relevant? *World J Urol* 2011; 29: 387-391
14. Evans REC, Steptoe A & Wardle J. Testicular self-examination: change in rates of practice in Europe an university students, from 13 countries, over a 10-year period. *The Journal of Men's Health&Gender* 2006; 3: 368-72.
15. Khadra A, Oakeshott P. Pilot study of testicular cancer awareness and testicular self-examination in men attending two south london general practices. *Fam Pract* 2002; 19: 294-96.
16. McCullagh J, Lewis G, Warlow C. Promoting awareness and practice of testicular self-examination. *Nursing Standard* 2005; 19: 41-49.
17. Muliira JK, Nalwanga PB, Muliira RS, Nankinga Z. Knowledge, perceived risk and barriers to testicular self-examination among male university students in Uganda. *Journal of Mens Health* 2012; 9: 36-44
18. Murray BLS, Wilcox LJ. Testicular self-examination. *The American Journal of Nursing* 1978; 78: 2074-2075.
19. Özbaş A, Çavdar İ, Yıldız Fındık Ü, Akyüz N. Inadequate knowledge levels of Turkish male university students about testicular self-examination. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2011; 12: 919-22.
20. Öztürk A, Unalan D, Güleser GN. Knowledge, attitude and practices of technicians working at hospitals towards testicular cancer and self-examination of testicles in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 15: 10095-99.
21. Peltzer K, Pengpid S. Knowledge, attitudes and practice of testicular self-examination among male university students from Bangladesh, Madagascar, Singapore, South Africa and Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15: 4741-43.
22. Wynd CA. Testicular self-examination in young adult men. *Journal of Nursing Scholarship* 2002; 34: 251-55.

23. Shepherd L, Watt C, Lowell B. The role of social–cognitive and emotional factors on testicular self examination. *Psycho-Oncology* 2017; 26: 53-59
24. Shallwani K, Ramji R, Saeed Ali T, Khuwaja AK. Self examination for breast and testicular cancers: a community-based intervention study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2010; 11: 383-86.
25. Ward KD, Vander Weg MW, Cocke Read M, Sell MA, Beech BM, Testicular cancer awareness and self-examination among adolescent males in a community-based youth organization KD. *Preventive Medicine* 2005; 41: 386-98
26. Özbaş A, Çavdar İ. Üriner sistem cerrahisinde bakım. Ed. Eti Aslan F, Cerrahi Bakım Vaka Analizleri ile Birlikte. Akademisyen Tıp Kitabevi. Ankara. 2016. s. 813-871. ISBN: 978-605-9942-58-4.
27. Orşiopeksi operasyonu hasta bilgilendirme ve rıza belgesi. 2012. http://necipfazildh.saglik.gov.tr/kalite/index.php?option=com_jdownloads&Itemid=229&view=finish&cid=1141&catid=53 (Erişim tarihi: 09 Eylül 2017).
28. Rew L, McDougall G, Riesch L, Parker C. Development of the self-efficacy for testicular self-examination scale. *J Men's Health Gend* 2005; 2: 59-63.
29. King L, Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Miree CA, Wilson C, Clayton H, Perrin K. Oncology nurses' perceptions of barriers to discussion of fertility preservation with patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008; 12: 467-476
30. Oldenburg J. Hypogonadism and fertility issues following primary treatment for testicular cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015; 33: 407-12
31. Küçük M, Bolaman AZ, Yavaşoğlu İ, Kadıköylü G. Fertility-preserving treatment options in patients with malignant hematological diseases. *Turk j Hematol* 2012; 29: 207-16
32. CETAD – Cinsel Eğitim Tedavi ve Araştırma Derneği, Cinsel sağlık ve üreme sağlığı alanında ulusal ve yerel medya yoluyla savunuculuk projesi, Bilgilendirme dosyası 1: Cinsel yaşam ve sorunları. Ed: Şahin D, Şimşek F, Seyisoğlu H. http://www.cetad.org.tr/CetadData/Book/5/2692011151611-bilgilendirme_dosyasi_1.pdf (Erişim tarihi: 09 Eylül 2017).
33. Girasole CR, Cookson MS, Smith JA, Ivey BS, Roth BJ & Chang SS. Sperm banking: use and outcomes in patients treated for testicular cancer. *BJU Int* 2007; 99: 33-39.

■ Original Article

The relationship between fibrinogen to albumin ratio and carotid artery disease in patients with carotid endarterectomy and patients with non severe carotid artery stenosis

Karotis endarterektomili ve şiddetli olmayan karotis arter darlığı olan hastalarda fibrinojen / albümin oranı ve karotis arter hastalığı arasındaki ilişki.

Kadir Kaan OZSIN*, Umut Serhat SANRI, Faruk TOKTAS Senol YAVUZ

University of Health Sciences, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery. Bursa/Turkey

ABSTRACT

Aim: To investigate the relationship between fibrinogen to albumin ratio (FAR) and carotid artery stenosis (CAS).

Material and Methods: This study included patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) as CEA group and unoperated patients who have CAS less than 50% as non-surgical group. CAS was diagnosed with history and physical examination followed by doppler ultrasonography and carotid angiography. All data retrieved retrospectively from the hospital medical files. Hematologic parameters were measured and recorded. In addition, FAR was calculated.

Results: Fifty patients were included in CEA group (70.0 % male, mean age: 71.0 ± 7.7 years) and 60 patients were included in non-surgical group (70.0 % male, mean age: 63.9 ± 8.0 years). In logistic regression analysis advanced age, presence of coronary artery disease and FAR were identified as an independent predictor of the development of CAS. In Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, for predicting development of CAS, there were 68.0% sensitivity and 65.0% specificity for FAR (area under the curve [AUC]: 0.669, 95% CI: 0.566-0.771, log rank $p = 0.002$).

Conclusion: We found that FAR were identified as an independent predictor of the development of CAS. FAR could be a potential marker on carotid atherosclerosis in patients. But there is a need large studies including all cardiovascular diseases.

Keywords: Carotid artery stenosis; fibrinogen; albümin

Corresponding Author*: Kadir Kaan Özsin, University of Health Sciences, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery. Bursa/Turkey

E-mail: kkozsin@gmail.com

Received 20.09.2018 accepted 08.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.461635

Öz

Amaç: Fibrinojen ile albumin oranı (FAR) ve karotis arter stenozu (KAS) arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, karotis endarterektomisi (KEA) geçiren hastaları ve % 50'den az karotis arter stenozu olan hastaları içermektedir. KAS tanısı fizik muayene, tıbbi hikaye ve ardından doppler ultrasonografi ve karotis anjiyografi ile konuldu. Tüm veriler hastane tıbbi dosyalarından retrospektif olarak alındı. Laboratuvar kan sonuçları ve kaydedildi ve FAR hesaplandı.

Bulgular: Elli hasta KEA grubuna dahil edildi (% 70 erkek, ortalama yaş: 71.0 ± 7.7) ve 60 hasta cerrahi olmayan grubuna dahil edildi (% 70 erkek, ortalama yaş: 63.9 ± 8.0). Lojistik regresyon analizinde ileri yaş, koroner arter hastalığı ve FAR varlığı KAS gelişiminin bağımsız bir prediktörü olarak tanımlandı. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizinde, KAS gelişimini tahmin etmek için FAR için % 68.0 duyarlılık ve % 65.0 özgüllük vardı (Area Under the Curve [AUC]: 0.669, 95% CI: 0.566-0.771, log rank $p = 0.002$).

Sonuçlar: FAR'ın KAS gelişiminin bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlandığını bulduk. FAR, hastalarda karotis aterosklerozu üzerinde potansiyel bir belirteç olabilir. Ancak, tüm kardiyovasküler hastalıkları içeren büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karotis arter stenozu; fibrinojen; albümin

Introduction

Carotid artery stenosis (CAS) is a serious disease that is an important cause of strokes particularly in the elderly people [1]. In asymptomatic CAS, the incidence of stroke increases by 0.35-5% and at the same time the incidence and mortality of the heart disease also increase [2].

Serum albumin is an important inhibitor of platelet activation and aggregation [3]. Endothelial dysfunction may be impaired by the increased concentration of free lysophosphatidylcholine which increased viscosity because of the hypoalbuminemia [4]. In previous study, they found that a relationship between low serum albumin levels and increased cardiovascular morbidity and mortality [5].

Plasma fibrinogen is a coagulation factor and an acute-phase inflammatory marker that play role in the pathophysiology of cardiovascular disease (CVD). In various epidemiologic studies shown that is an independent, positive association between high fibrinogen values and CVD [6]. Clinical studies has shown that elevated fibrinogen is correlated with the severity of atherosclerosis which the presence of inflammatory and thrombogenic activity are factors contributing to stenosis progression on both coronary and carotid disease [7-9].

To determine whether relationship between fibrinogen levels and carotid artery atherosclerosis reported in the literature, we aimed to assess the association between plasma fibrinogen to albumin ratio and carotid artery disease.

Material and Methods

Patients

This retrospective observational study included patients who underwent carotid endarterectomy CEA and unoperated patients who have less than 50% CAS. This study was performed between 2017 and 2018 at Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery. The study was approved by the local institutional Ethical Committee of University of Health Sciences.

Carotid artery stenosis was diagnosed with history and physical examination followed by doppler ultrasonography, coronary and carotid angiography. All analyzed data were retrospectively taken from hospital medical records.

Patients with combined coronary artery bypass and CEA surgery, malignite, inflammatory diseases and chronic renal failure were excluded from study. After these exclusion criteria, 50 patients with undergoing CEA included in CEA group and 60 patients with less than 50% CAS included in non-surgical group. All data were recorded as age, gender, comorbidities (hypertension, diabetes mellitus), the presence of coronary artery disease (CAD), statin usage, and body mass index. Patients with undergoing CEA were operated under local anesthesia.

Laboratory measurements

Fasting venous blood samples were taken from an antecubital vein of each patient before operation. The tubes with EDTA were



used for automatic blood count according to the protocol of our hospital. Hematologic parameters were measured by using an automated hematological analyzer (Coulter LH 780 Analyzer, CA, USA). In addition, fibrinogen to albumin ratio (FAR) was calculated.

Statistical Analysis

Statistical analysis data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistic Inc. version 21.0, Chicago, IL, USA). Continuous and ordinal variables were expressed as mean ± standard deviation and nominal variables were expressed as frequency and percentage. Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk tests of normality were used to identify distribution of variables. Student's t test was used to compare two groups for continuous variables with normal distribution. Chi Square test was used to compare two groups for nominal variables. Mann-Whitney U test was used to compare two groups for continuous variables without normal distribution. Predictors of disease progression were identified by using binary logistic regression analysis. For all tests, a p value of < 0.05 was considered statistically significant. Receiver-operating characteristic (ROC) curve was applied for the prediction of disease progression and the area under the curve (AUC) was calculated for FAR.

Results

A total of 50 patients in the CEA group (70 % male, mean age: 71.0 ± 7.7 years) and 60 patients in the non-surgical group (70 % male, mean age: 63.9 ± 8.0 years) were recorded in this study. The demographic characteristics of the patients are summarized in Table 1. There were statistically difference between two group in terms of age (p = 0.000), presence of CAD (p = 0.000), presence of hypertension (p = 0.002) and statin therapy (p = 0.007) (Table1).

Table 1. Demographic features of the patients

	CEA group (n=50)	Non-surgical group (n=60)	p value
Age(years)	71.0±7.7	63.9±8.0	0.000 #
Male gender, n (%)	35 (70)	42 (70)	1.000 a
BMI (kg/m ²)	27.9±3.8	26.9±4.2	0.177 *
Hypertension, n (%)	32 (64)	21 (35)	0.002 a
Diabetes mellitus, n (%)	20 (40)	32 (53.3)	0.163 a
CAD, n (%)	32 (64)	14 (23.3)	0.000 a
Statin therapy, n (%)	22 (44)	12 (20)	0.007 a

CEA: Carotid endarterectomy, BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, a Pearson Chi- Square, # Mann-Whitney U test, *Student's-t test

The comparison of laboratory findings are shown in Table 2. Both

CEA group and non-surgical group were similar to each other regards to laboratory findings. In addition, there were statistically difference between two group in terms of total protein (p = 0.006), fibrinogen (p = 0.002) and FAR (p = 0.002) (Table2).

Table 2. Laboratory variables.

	CEA group (n=50) (mean ± SD)	Non-surgical group (n=60) (mean ± SD)	p value
Hematocrit (%)	39.7±5.5	38.4±7.1	0.283*
White blood Cell (103/μL)	8.5±2.6	9.0±2.1	0.239*
Platelet (103/μL)	247.3±63.1	258.4±87.2	0.454*
Red cell distribution width (%)	14.5±1.3	14.2±1.5	0.119#
Mean platelet volume (fL)	8.6±1.3	8.8±1.4	0.453#
BUN (mg/dL)	19.8±6.8	18.8±9.5	0.171#
Creatinine (mg/dL)	1.0±0.3	0.9±0.6	0.284#
Ca (mg/dL)	9.2±0.6	9.1±0.5	0.418*
Mg (mg/dL)	1.8±0.2	1.8±0.2	0.196*
C Reactive protein (mg/dL)	8.4±12.5	11.1±16.4	0.248#
Total protein (g /dL)	6.6±0.8	7.1±0.7	0.006#
Albumin (g /dL)	3.6±0.6	3.8±0.5	0.129#
Fibrinogen (μg / ml)	414.1±87.7	368.0±81.2	0.002#
Fibrinogen to Albumin Ratio	122.7±43.6	99.8±27.4	0.002#
Total Cholesterol (mg/dL)	197.0±58.8	198.8±43.2	0.851*
LDL-C (mg/dL)	119.8±46.9	123.2±37.3	0.679*
HDL-C (mg/dL)	40.3±7.6	43.7±9.2	0.066#
TG (mg/dL)	194.8±131.6	165.3±77.8	0.583#
Free T3 (ng/mL)	2.7±0.5	2.9±0.5	0.083*
Free T4 (ng/mL)	1.1±0.2	1.2±0.2	0.599#
TSH (IU/mL)	1.6±1.3	1.5±1.1	0.919#

CEA: Carotid endarterectomy, LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol, TG: Triglyceride, # Mann-Whitney U test, *Student's-t test, SD: Standard deviation

Factors related to the development of CAS were included univariate logistic regression analysis. In unadjusted univariate logistic regression analysis, the development of CAS was significantly correlated with advanced age (OR [odds ratio]: 0.885, 95% CI [confidence interval]: 0.835-0.940, p = 0.000), hypertension (OR: 0.303, 95% CI: 0.138-0.663, p = 0.003), presence of CAD (OR: 0.171, 95% CI: 0.075-0.393, p = 0.000) and FAR (OR: 0.982, 95% CI: 0.970-0.994, p = 0.003), but was not correlated with diabetes mellitus and LDL-C levels (Table 3). In addition, advanced age, presence of CAD and FAR were identified as an independent predictor of development of CAS in multivariate analysis (OR: 0.879, 95% CI: 0.817-0.947, p = 0.001 ; OR: 0.092, 95% CI: 0.027-0.316, p = 0.000 ; OR: 0.982, 95% CI: 0.965-0.998, p = 0.027, respectively) (see Table 3).

Table 3. Logistic regression analysis for indepent predictors to identify carotid artery disease

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	p	Exp(B) Odds Ratio	95% C.I. Lower Upper	p	Exp(B) Odds Ratio	95% C.I. Lower Upper
Age	0.000	.885	.834–.940	0.001	.879	.817–.947
HT	0.003	.303	.138–.663	0.233	.538	.194–1.491
DM	0.164	1.714	.802–3.665	0.059	.345	.114–1.043
CAD	0.000	.171	.075–.393	0.000	.092	.027–.316
FAR	0.003	.982	.970–.994	0.027	.982	.965–.998
LDL-C	0.676	1.002	.993–1.011	0.285	1.007	.994–1.020

HT; Hypertension, DM; Diabetes mellitus, CAD; Coronary artery disease, FAR; Fibrinogen to albümin ratio, LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol

In ROC curve analysis, for FAR it was determined a cut-off level of 101.18 for predicting progression of CAD (AUC: 0.669, 95% CI: 0.566-0.771, log rank p = 0.002) (Figure 1). In the measurements above their cut-off values, there was 68.0% sensitivity and 65.0% specificity for FAR(Figure 1).

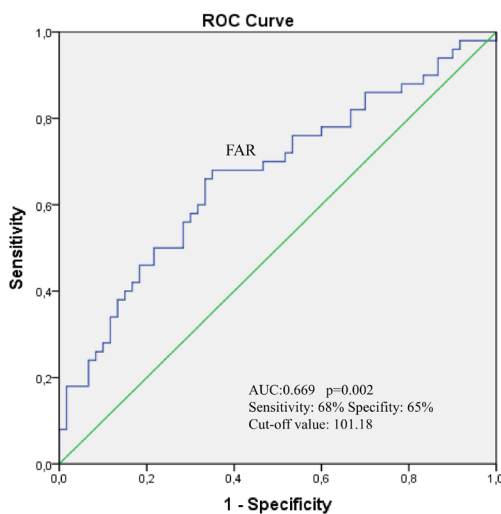


Figure 1.

Discussion

In this study, the association between FAR and CAS progression assessed. We determined the association between higher FAR and CAS progression. In univariate and multivariate logistic regression analysis, we found that higher FAR, advanced age and presence of CAD were as a independent variable predicting CAS progression. Also in ROC analysis, it was determined cut-off level of 101.18 of FAR for predicting CAS with a sensitivity of 68% and a specificity of 65% .

In a systematic review of 17 studies that examined carotid artery intima-media thickness (cIMT), including 10,124

healthy subjects free from cardiovascular disease risk factors, a strong positive relationship has been found between age and cIMT [10]. In the few previous studies, there is strong evidence that middle-aged and elderly people have a higher cIMT than younger adults [11,12]. Our study was not a study investigating the relationship between cIMT thickness and the age, but we found that the mean age was higher in CEA group than in the non-surgical group (p = 0.000). In addition, in our study, in logistic regression analysis, advanced age was defined as an independent predictor of CAS development.

The Atherosclerosis Risk in Communities Study showed that elevated levels of fibrinogen is a risk factor in CAD [13]. Wilhelmsen et al. [14] showed that fibrinogen is a risk factor in the development of stroke and myocardial infarction. Perl et al. [8] found that fibrinogen and glucose are variables indicative of atherosclerosis disease in both coronary and carotid artery vascular beds. Cho et al. [15] in the study that was assessed Association between Fibrinogen and Carotid Atherosclerosis According to Smoking Status in a Korean Male Population, found that fibrinogen levels were positively associated with IMT but no significant association between fibrinogen and IMT. In a similar study, Ishihara et al. [16] pointed out that the combination of plasma fibrinogen and hsCRP levels could be a potential marker on subclinical carotid atherosclerosis in urban people. In these studies, fibrinogen has been used as a coagulant and inflammatory marker.

Albumin is a negative acute phase protein produced by the liver. Low albumin levels during inflammation may cause associated with the effect of cytokines, such as interleukin-6 and tumor necrosis factor- α [17]. Serum albumin has been shown to have protective properties, such as maintaining physiological homeostasis, antioxidant activity, anti-inflammatory effects, and the prevention of apoptosis [18]. Recently, the association of fibrinogen and albumin started to be investigated in coronary artery disease and in many cancer cases. In many cancer diseases such as hepatocellular ca [17], breast ca [19], non-squamöz eausofagial ca [20] and lung ca [21], fibrinogen to albumin ratio was calculated and high FAR was associated with bad prognosis. In one of the rare studies on the rate of fibrinogen albumin in coronary artery disease, Karahan et al. [22] showed that FAR is significantly related to SYNTAX Score in predicting the severity of CAD in patients with ST-elevation myocardial infarction.

In the literature, we did not find any study investigating the relationship between carotid artery disease prognosis



and fibrinogen albumin ratio. In addition, it was stated that studies showing that high levels of fibrinogen and low serum albumin are effective in the development of atherosclerosis in the above paragraphs. In our study, we detected that FAR is significantly different between the groups and higher FAR was as a independent variable predicting CAS progression (Table 2)(Table 3). On the other hand, in ROC curve analysis, we found that there were 68.0% sensitivity and 65. % specificity for FAR (AUC: 0.669, 95% CI: 0.566-0.771, log rank $p = 0.002$)(Figure 1). To sum up, we achieved higher FAR values in patients who underwent CAE than patients without surgery and with less than 50% carotid artery stenosis.

Conclusion

In conclusion, many factors contribute to the development of CAS. Many studies have been done regarding the effect of fibrinogen or FAR on CVD. Although we detected that FAR is independent variable predicting CAS progression ,there is a need large studies including all cardiovascular diseases.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Boullos NM, Gardin JM, Malik S, Postley J, Wong ND. Carotid plaque characterization, stenosis, and intima-media thickness according to age and gender in a large registry cohort. *Am J Cardio* 2016; 117: 1185-91.
2. Divya KP, Sandeep N, Sarma S, Sylaja PN. Risk of stroke and cardiac events in medically treated asymptomatic carotid stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2149-53.
3. Gresele P, Deckmyn H, Huybrechts E, Vermeylen J. Serum albumin enhances the impairment of platelet aggregation with thromboxane synthase inhibition by increasing the formation of prostaglandin D2. *Biochem Pharmacol*. 1984; 33: 2083-88.
4. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney Int* 1997; 52: 761-70.
5. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 88-94.
6. Pieters M, Kotze RC, Jerling JC, Kruger A, Ariëns RAS. Evidence that fibrinogen γ regulates plasma clot structure and lysis and relationship to cardiovascular risk factors in black Africans. *Blood* 2013; 121: 3254-60.
7. Batagini NC, Silva ES, Pinto CAV, Puech-Leão P, Luccia N. Analysis of risk factors and diseases associated with atherosclerosis in the progression of carotid artery stenosis. *Vascular* 2015; 24: 59-63
8. Perl ML, Finkelstein A, Revivo M et al. Variance in Biomarker Usefulness as Indicators for Carotid and Coronary Atherosclerosis. *IMAJ* 2016; 18: 80-84.
9. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL et al. Higher fibrinogen level is independently linked with the presence and severity of new-onset coronary atherosclerosis among Han Chinese population. *PLoS One* 2014; 9: 113460.
10. Van den Munckhof ICL, Jones H, Hopman MTE et al. Relation between age and carotid artery intima-medial thickness: a systematic review. *Clin Cardiol* 2018; 41: 698-704.
11. Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 89-98.
12. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421
13. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-8.
14. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311: 501-5.
15. Cho HM, Kang DR, Kim HC, Oh SM, Kim BK, Il Suh. Association between Fibrinogen and Carotid Atherosclerosis According to Smoking Status in a Korean Male Population. *Yonsei Med J* 2015; 56: 921-927.
16. Ishihara KK, Kokubo Y, Yokota C et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 24: 2385-89

17. Xu O, Yan Y, Gu S et al. A Novel Inflammation-Based Prognostic Score: The Fibrinogen/Albumin Ratio Predicts Prognoses of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Immunology Research* 2018; 1-11
18. Seo MH, Choa M, You JS, et al. "Hypoalbuminemia, low base excess values, and tachypnea predict 28-day mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department," *Yonsei Medical Journal* 2016; 57; 1361–69.
19. Hwang KT, Chung JK, Roh EY, et al. Prognostic Influence of Preoperative Fibrinogen to Albumin Ratio for Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2017; 20: 254-63.
20. Li XH, Gu WS, Wang XP et al. Low Preoperative albumin-to-globulin ratio Predict Poor Survival and Negatively Correlated with Fibrinogen in Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer* 2017; 8: 1833-42.
21. Li SQ, Jiang YH, Lin J et al. Albumin-to- Fibrinogen ratio as a promising biomarker to predict clinical outcome of non-small cell lung cancer individuals. *Cancer Medicine* 2018; 7: 1221–31.
22. Karahan O, Acet H, Ertaş F et al. The relationship between fibrinogen to albumin ratio and severity of coronary artery disease in patients with STEMI. *Am J Emerg Med.* 2016; 34: 1037-42.

■ Orijinal Makale

Endovasküler tedavi uygulanan posterior inferior serebellar arter (PICA) anevrizmalarının klinik değerlendirilmesi

Clinical evaluation of endovascular treatment of posterior inferior cerebellar artery (PICA) aneurysms

Gürdal ORHAN*¹, Ergün DAĞLIOĞLU²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TURKEY

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Ankara/TURKEY

Öz

Amaç: PICA (posterior inferior serebellar arter) anevrizmaları nadir intrakranial anevrizmalar olup olguların önemli bir kısmı kanama ile prezente olur. Özellikle son iki dekatta PICA anevrizmalarının tedavisinde daha çok endovasküler yöntemler öne çıkmaktadır. PICA orijininin anatomik yapısından dolayı endovasküler ve cerrahi tedavide güçlükler yaşanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2014-2018 yılları arasında endovasküler yöntemlerle tedavi edilen 17 PICA anevrizma olgusunun klinik ve anjiyografik özellikleri incelenmektedir.

Bulgular: Toplam 17 olgunun 15'i bayan 2'si erkek olup yaş ortalamaları 53.5 olarak tespit edilmiştir. Dört olguda eşlik eden diğer intrakranial lokalizasyonlarda anevrizmaya rastlanmıştır. Olguların dördünde anevrizma fuziform disekan tipte iken diğer 13 olguda anevrizma saküler tipte idi. Fuziform disekan anevrizmaların çap ortalamaları 8.5 mm iken saküler tip anevrizmaların çap ortalaması ise 11.4 mm idi. Toplam 2 olguda primer koilleme yapılırken, 5 olguda stent eşliğinde koilleme ve ikisi çift seans olmak üzere toplam 10 olguda akım yönlendiriciler tedavide kullanılmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada PICA anevrizması nedeni ile tedavi edilen 17 olguda sıklıkla akım yönlendiricilerin tercih edildiği endovasküler tedaviler ile başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar kelimeler: PICA anevrizması; endovasküler tedavi; akım yönlendiriciler; anjiyografi

Sorumlu yazar*: Gürdal Orhan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara/TURKEY

E-posta: gurdalorhan42@yahoo.com,

Received 13.11.2018 accepted 14.12.2018

Doi: 10.18663/tjcl.496682

ABSTRACT

Aim: PICA aneurysms are rare. A significant proportion of the patients present with hemorrhage. Endovascular treatment is replacing the surgical treatment particularly within the last two decades. Anatomical difficulties of the PICA origin is the reason of difficulties in surgical and endovascular treatment options.

Material and Methods: In the present study, clinical and angiographical analysis of 17 patients with PICA aneurysms whom were treated at Ankara Numune Education and Research Hospital between 2014 and 2018 were analyzed.

Results: Of 17 patients 15 were female and two of them were male. Four patients had associated aneurysms at other intracranial localizations. Aneurysms were saccular in 13 and fusiform dissecting in 4 patients. Mean diameter of the aneurysms was 8.5 mm in fusiform dissecting type and 11.4 mm in saccular type. Primary coiling was performed in 2, stent assisted coiling in 5 and flow diverter treatment was primary treatment modality in 10 patients.

Conclusion: In the present study of 17 PICA aneurysms, flow diverters were the main treatment modality among endovascular treatment options with improved clinical results.

Keywords: PICA aneurysm; endovascular treatment; flow diverters; angiography

Giriş

PICA (posterior inferior serebellar arter) anevrizmaları özellikli anevrizmalar olup tüm intrakranial anevrizmaların %0.5-%3'ünü oluştururlar [1-3]. Özellikle 3 boyutlu anjiyografi başta olmak üzere BT ve MR anjiyografideki son yıllardaki gelişmeler bu bölge anevrizmalarının konfigürasyon açısından değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlamıştır. PICA anevrizmaları fenestrasyon, hipoplazi ve diseksiyon gibi çeşitli serebrovasküler anomaliler ile birlikte görülebilir [4-6]. PICA orijinini içerisine alan vertebral arterin V4 segmenti saküler ve disekan anevrizma tiplerinin her ikisinin de görülebildiği özellikli bir lokasyondur [7-8]. Bu segment anevrizmalarının nadir görülmesi nedeni ile bu bölge anevrizmalarının morfolojik analizini planladığımız bu araştırmada 2014-2018 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji, Beyin Cerrahi ve Radyoloji bölümlerince takip ve endovasküler tedavisi gerçekleştirilen 17 olgunun üç boyutlu anjiyografik incelemesi çalışmaya dahil edildi.

Gereç ve Yöntemler

Anatomi

PICA anterior medüller, lateral medüller, tonsilomedüller, telovelotonsiler ve kortikal segmentler olmak üzere toplam 5 segment halinde incelenir. Anterior medüller segmentteki anevrizmalar proksimal PICA, lateral medüller segmentte yer alanlar ise lateral PICA anevrizmaları olarak adlandırılırlar. Beyin sapı ve alt kranial sinirler ile yakın ilişkisi nedeniyle özellikle proksimal PICA anevrizmalarının tedavisinde güçlükler mevcuttur [9]. PICA proksimalinde sıklıkla mevcut olan sert loop sebebi ile bu bölgede ayrıca zorluk oluşur. Ayrıca bu bölgede zengin perforanların bulunması gerek cerrahi gerekse endovasküler tedavide güçlükler oluşturur. Özellikle disekan olan anevrizmaların ayırt edilmesi, bunların tedavisinde farklı yaklaşım gerekmesi nedeniyle önemlidir [4, 10-12].

Çalışma Planı

2014 ve 2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune SAUM'ne başvuran ve girişimsel endovasküler tedavi yapılan 17 PICA (posterior inferior serebellar arter) anevrizmasının üç boyutlu anjiyografik inceleme ve morfolojik karakteristikleri çalışmaya dahil edildi. Olguların tümünde anjiyografik inceleme yapılmış olup hastalar klinik olarak takip edilmektedir.

Bulgular

Toplam 17 olgunun 15'i bayan 2'si erkek olup yaş ortalamaları 53.5'dir. Tüm olgularda PICA anevrizma komşuluğunda veya anevrizmanın içinden çıkmakta olup orijin-anevrizma boyun ilişkisi değerlendirilerek tedavi gerçekleştirilmiştir. Özellikle tüm kanamış olgularda tedavi ilk başvuru sırasında veya ilk kabul sonrası 24 saat dolmadan gerçekleştirilmiştir. Olguların 8'i sol ve 9'u sağ lokalizasyonludur. Dört olguda eşlik eden 1 MCA (orta serebral arter) bifürkasyon, 1 MCA bifürkasyon+PCA (posterior serebral arter) anevrizması, 1 M1 segment anevrizması ve 1 ICA (internal serebral arter) anevrizması tespit edilmiş olup bu olgularda ek seans tedaviler uygulanmıştır. Subaraknoid kanama ile prezente 7 olgu dışında, 1 olgu fasyal paralizi, 1 olgu disartri+sağ nazolabial siliklik ile prezente idi. Tüm olgularda başağrısı mevcuttu.

Olguların anevrizma lokalizasyonları ve morfolojisi değerlendirildi. 1 olgu PICA orijininin 2 cm distalinde yer alan ve çapı 5 mm olan anevrizma idi. Bunun dışında toplam 4 anevrizma fuziform disekan tip olup 2 olguda anevrizma öncesinde proksimal stenoz izlendi. Fuziform disekan anevrizmaların çap ortalamaları 8.5 mm olarak saptandı. Saküler tip olan anevrizmaların çap ortalaması ise 11.4 mm idi. Toplam 2 olguda primer koilleme yapılırken, 5 olguda stent eşliğinde koilleme ve ikisi çift seans olmak üzere toplam 10 olguda akım yönlendiriciler tedavide kullanılmıştır. Postoperatif izlemde distal tip fuziform anevrizması olan ve Glaskow koma

skalası 8 olan 1 olgu mortalite ile sonuçlanmıştır. Diğer olgularda postoperatif dönemde 1 olguda pontin enfarkt ve sol hemipleji gelişmiş olup klinik takiplerde sadece sol alt ekstremitte distalde 3+/5 kuvvet dışında defisit düzelmiştir. 1 olguda postoperatif dönemde nistagmus ve sol nazolabial olukta silinme izlenmiştir. Disartrisi olan 1 olgu ise postoperatif dönemde tamamen düzelmiştir. Olguların analizi Tablo 1'de gösterilmektedir. Tüm olgularda başağrısı belirgin olarak azalmıştır.

Tablo 1: Tedavi edilen 17 PICA anevrizma olgusunun klinik ve radyolojik özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Anevrizma tipi	Çap (mm)	Tedavi	İzlem
1	27	K	saküler	6	primer koil	hipotansiyon
2	41	K	fuziform disekan	7	akım yönlendirici	pontin enfarkt
3	64	K	saküler	20	stent+koil	sol fasyal parsiyel paralizi
4	67	K	saküler	6	Akım yönlendirici	minimal dizartri
5	66	K	saküler	20	stent+koil	hidrosefali
6	67	K	saküler	9	akım yönlendirici	-
7	...	K	saküler	12	stent+koil	-
8	58	K	saküler	5	primer koil	-
9	60	E	distal fuziform disekan	5	akım yönlendirici	eksitus
10	46	K	saküler	16	akım yönlendirici	-
11	54	K	saküler	19	akım yönlendirici	-
12	59	K	saküler	5	stent+koil	-
13	53	E	distal tromboze	13	akım yönlendirici	-
14	55	K	fuziform disekan	5	akım yönlendirici	-
15	46	K	saküler	6	stent+koil	-
16	55	K	fuziform disekan	16	akım yönlendirici	-
17	38	K	fuziform disekan	6	akım yönlendirici	-

Tartışma

Bu çalışmada endovasküler yöntemlerle tedavi edilen 17 PICA anevrizmasının klinik ve anjiyografik karakteristikleri ve bunun klinik sonuçlar üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hudgins ve arkadaşları tarafından 1983 yılında yapılan 21

olguluk benzer bir çalışmada 17 olgunun PICA orijin ve 4 olgunun ise distal PICA dallarını kapsadığı gösterilmiştir [8]. Bu çalışmada ise distal PICA dallarını içerisine alan 2 olgu mevcuttur. Sıklıkla bayanlarda kanama ile tespit edilen ve ortalama anevrizma çapı 12.5 mm olarak tespit edilen çalışmada bulunan oranlar bizim çalışmamızda da benzerlik teşkil etmektedir. Çalışmamızda fuziform disekan tip anevrizma olgularının çaplarını ayrı tutarak bunların genel anevrizma ortalama çapının hesaplanmasında kullanılmamasının daha doğru olacağını düşünerek saküler tip anevrizmaların ortalaması ayrı olarak 11.4 mm olarak hesaplanmıştır. Zira disekan tiplerin ayrı hesaplanmasının ve bulunan 8.5 mm oranının ayrı tutulması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu bölge anevrizmalarının diğer intrakranial anevrizmalara göre çap olarak daha büyük çapla prezente olması, anevrizma gelişim süresince herhangi bir kranial sinir veya nöral bası bulgusu vermemesi şaşırtıcıdır. Diğer bir bulgu ise dört olguda ek diğer intrakranial lokalizasyonlarda anevrizma rastlanmış olmasıdır.

PICA anevrizmaları üzerine Williamson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 57.6 olarak verilmiş ve bizim seride bu oran 53.5 olarak tespit edilmiştir. [13]. Yüksek oranda görülen alt kranial sinir disfonksiyonu ise serimizde daha azdır [6, 8, 13]. Ancak Williamson ve arkadaşlarının sunduğu şekilde saküler tipten daha çok fuziform disekan tipte görüldüğüne dair bir bulgu ve daha kötü prognoza sahip olduklarına dair bilgi ise bu çalışma ile uyumsuzdur. Çalışmamızda yer alan anevrizmaların 11'i saküler tip olup fuziform disekan tip anevrizmalardan daha çoktur. Ayrıca diğer yandan PICA anevrizmalarının mevcut serideki seyri klinik takip süresinin göreceli olarak daha düşük olmasına karşın daha iyi görünmektedir. Bu durum cerrahi tedavi yerine endovasküler tedavinin daha hızlı, etkin ve akım yönlendiricilerin daha çok kullanılmış olmasıyla açıklanabilir. Diğer yandan prognozun kötü olması seride daha çok fuziform disekan anevrizmanın varlığı ile açıklanabilir. Çalışmamızda yer alan tek mortalite fuziform disekan anevrizma olmasına karşın gelişen morbidite daha çok saküler tip anevrizmalarda daha çok görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan olguların 10'unda akım yönlendiriciler ile tedavi gerçekleştirilmiştir. Özellikle PICA anevrizmalarının anatomik güçlükleri bu tedavilerin kullanımını daha zorunlu hale getirmiştir [4, 9]. Akım yönlendiricilerin kullanımı PICA anevrizmalarında kullanımı özellikle son 10 yılda giderek artan bir şekilde görülmektedir [7, 14] Özellikle vertebral arter ve PICA dallarında görülebilecek bir perforan yetmezlik ve iskemiye sekonder bir defisit gelişmesine dair korku giderek artan kullanım ve klinik sonuçlar ile belirgin şekilde azalmaktadır. Akım yönlendiricilerin özellikle arka sistem anevrizmalarında

kullanımı başarılı klinik sonuçları getirmekte olup bu bölge anevrizmaları dışında AICA, baziler arter ve diğer vertebral arter segmentlerinde de aynı oranda kullanılmaktadır [4, 7, 15].

Sonuç

Bu çalışmada PICA anevrizması nedeni ile tedavi edilen 17 olguda endovasküler tedavi sonrası 1 mortalite dışında 5 olguda göreceli olarak minör morbiditeler izlenmiştir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Lewis SB, Chang DJ, Peace DA, Lafrentz PJ, Day AL. Distal posterior inferior cerebellar artery aneurysms: Clinical features and management. *J Neurosurg* 2002; 97: 756-66.
2. Mericle RA, Reig AS, Burry MV, Eskioglu E, Firment CS, Santra S. Endovascular surgery for proximal posterior inferior cerebellar artery aneurysms: An analysis of Glasgow Outcome Score by Hunt-Hess grades. *Neurosurgery* 2006; 58: 619-25.
3. Bradac GB, Bergui M. Endovascular treatment of the posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *Neuroradiology* 2004; 46: 1006-11.
4. Kim DS, Kang SG, Yoo DS, Huh PW, Cho KS, Park CK. Ruptured right posterior inferior cerebellar artery aneurysm associated with hypoplasia of the right vertebral artery and both internal carotid arteries. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 551-53.
5. Saito N, Kamiyama H, Takizawa K et al. Management strategy for bilateral complex vertebral artery aneurysms. *Neurosurg Rev* 2016; 39: 289-96.
6. Horowitz M, Kopitnik T, Landreneau F, Krummerman J, Batjer HH, Thomas G, Samson D. Posteroinferior cerebellar artery aneurysms: surgical results for 38 patients. *Neurosurgery* 1998; 43: 1026-32.
7. Foster MT, Herwadkar A, Patel HC. Posterior Inferior Cerebellar Artery/Vertebral Artery Subarachnoid Hemorrhage: A Comparison of Saccular vs Dissecting Aneurysms. *Neurosurgery* 2018; 82: 93-98.
8. Hudgins RJ, Day AL, Quisling RG, Rhoton AL Jr, Sypert GW, Garcia-Bengochea F. Aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery. A clinical and anatomical analysis. *J Neurosurg* 1983; 58: 381-87.
9. Kim J, Chang C, Jung YJ. Coil Embolization Results of the Ruptured Proximal Posterior Inferior Cerebellar Artery Aneurysm: A Single-Center 10 Years' Experience. *World Neurosurg* 2018; 117: 645-52.
10. Aronov M, Mokin M, Zelenkov A, Popugaev K, Tsarikaev A, Reutov A. Endovascular Coiling of Ruptured Very Small Dissecting Fusiform Aneurysm of Posterior Inferior Cerebellar Artery with Parent Artery Preservation by Microcatheter Auto-Assistance. *World Neurosurg* 2019; 121: 152-55.
11. Mahajan A, Goel G, Das B, Narang KS. Dissecting Aneurysm of Vertebral Artery Involving the Origin of Posteroinferior Cerebellar Artery Treated with Retrograde Stent Placement and Coil Embolization in the Era of Flow Diverter. *Asian J Neurosurg* 2018; 13: 910-13.
12. Juszkat R, Kram P, Stanisławska K, Jankowski R, Stachowska-Tomczak B, Nowak S, Liebert W. Ten years of experience in endovascular treatment of ruptured aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery. *Interv Neuroradiol* 2016; 22: 129-37.
13. Williamson RW, Wilson DA, Abla AA, McDougall CG, Nakaji P, Albuquerque FC, Spetzler RF. Clinical characteristics and long-term outcomes in patients with ruptured posterior inferior cerebellar artery aneurysms: a comparative analysis. *J Neurosurg* 2015; 123: 441-45.
14. Bhogal P, Chudyk J, Bleise C, Lylyk I, Henkes H, Lylyk P. The use of flow diverters to treat aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery: Report of three cases. *Interv Neuroradiol* 2018; 24: 489-98.
15. Bhogal P, Henkes E, Schob S et al. The use of flow diverters to treat small (≤ 5 mm) ruptured, saccular aneurysms. *Surg Neurol Int* 2018; 9: 216.

■ Original Article

The risk of arrhythmia by calculating with new electrocardiographic parameters in pregnant women with heart failure

Kalp yetersizliği olan hamile kadınlarda yeni elektrokardiyografik parametreler ile aritmi riskinin hesaplanması

Hakan GOCER¹, Ozlem Kayacik GUNDAY², Mustafa UNAL³

¹Medical Park Hospital, Cardiology Department, Izmir/TURKEY

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

³Bicard Clinic, Department of Cardiovascular Surgery, Bishkek/KYRGYZSTAN

ABSTRACT

Aim: To evaluate cardiac arrhythmias with surface 12 lead electrocardiography (ECG) parameters during pregnancy in women with mild heart failure.

Material and Methods: This cross-sectional study was approved by the local ethics committee of bicard clinic and our hospital 53 consecutive patients were accepted. All patients were admitted to hospital for cesarean section. Patients were grouped to heart failure (group 1) and control (group 2) (healthy group). A 12 lead ECG and N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) plasma levels was recorded for every woman at 48 hour before cesarean section. They were evaluated P wave, qt, qtc and Twave peak to end, preoperative NT-pro BNP and compared statistically.

Results: There were statistically significant differences in the Tp–e interval and Tp-e/QTc ratio between the two groups, the maximum QTc, minimum QTc, and QTc dispersion values, P wave dispersion were significantly higher in group-1 compared to the group-2. In addition, preoperative NT-pro BNP plasma levels was greater in the group 1 pregnant women. And there was a positive correlation between ECG parameters and NT-pro BNP plasma levels in group 1.

Conclusion: In conclusion, repolarization parameters were increased in patients with heart failure with elevated NT-pro BNP. Pregnancy and heart failure has known risk for pregnant women. But there is no clear cut atrial and ventricular arrhythmias risk scoring parameters for these kind patients. We found that ECG parameters which had significantly different in pregnant women with heart failure than control group and these changes correlated with NT-pro BNP levels. This is pathological; arrhythmia risk scorings should be established to reduce mortality and morbidity in heart failure patients with elevated BNP levels.

Keywords: Cardiac arrhythmias; repolarization parameters; pregnancy; heart failure; electrocardiography; NT-pro BNP

Corresponding Author*: Hakan Gocer, Medical Park Hospital, Cardiology Department, Izmir/TURKEY

E-mail: hgocer@gmail.com

Received: 27.09.2018 accepted: 07.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.464494

Öz

Amaç: Hafif kalp yetmezliği olan kadınlarda gebelik sırasında 12 elektrokardiyografi (EKG) parametresi ile kardiyak aritmi değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu kesitsel çalışma, bicard kliniği yerel etik kurul tarafından onaylandı ve hastanemizdeki ardışık 53 hasta kabul edildi. Tüm hastalar sezaryen için hastaneye başvurdu. Hastalar kalp yetmezliği (grup 1) ve kontrol (grup 2) (sağlıklı grup) olarak gruplandırıldı. 12 kanallı EKG ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-pro BNP) plazma seviyeleri her kadın için sezaryenden önce 48 saatte kaydedildi. P dalgası, qt, qtc ve Twave zirve sonu, preoperatif NT-pro BNP olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında Tp-e intervali ve Tp-e / QTc oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, maksimum QTc, minimum QTc ve QTc dispersiyon değerleri, P dalgası dispersiyonu grup-1'de grup-2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu.. Ek olarak, grup 1 gebelerde preoperatif NT-pro BNP plazma seviyeleri daha fazlaydı. Ve grup 1'de EKG parametreleri ve NT-pro BNP plazma seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon vardı.

Sonuç: Sonuç olarak, artmış NT-pro BNP ile kalp yetmezliği olan hastalarda repolarizasyon parametreleri artmıştır. Hamilelik ve kalp yetmezliği, hamile kadınlar için bilinen risktir. Ancak bu tür hastalar için açık atriyal ve ventriküler aritmiler risk skorlama parametreleri yoktur. Kalp yetmezliği olan gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olan EKG parametrelerinin, NT-pro BNP düzeyleri ile korele olduğunu bulduk. Bu patolojik; artmış BNP düzeyi olan kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için aritmi riski skorlamaları oluşturulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kardiyak aritmiler; repolarizasyon parametreleri; gebelik; kalp yetmezliği; elektrokardiyografi; NT-pro BNP

Introduction

During gestations there are a number of adaptive hemodynamic changes, including increases in plasma volume, heart rate and cardiac output, slightly impaired endothelial dysfunction. Also, in heart failure patients, B-type natriuretic peptide (BNP) increases in response to these types of volume loading conditions and predicts the risk of adverse outcomes in a variety of cardiac conditions [1-6]

Although clinical, biochemical and echocardiographic predictors of adverse cardiac events during pregnancy in heart failure patients have been identified[7,8] risk stratification is incomplete, and current risk stratification does not include evaluation of the adequacy of maternal cardiac adaptation during pregnancy. Furthermore, because the signs and symptoms of pregnancy can mimic those of cardiac decompensation, clinical recognition of heart disease is more difficult during pregnancy and, therefore, there might be a role for additional markers such as Tp-e interval and Tp-e/QTc, the P dispersion.

In a study investigating during pregnancy up until one year postpartum, 22.2% of maternal deaths were found to be from cardiovascular disease and women with cardiovascular mortality were likely older and die during postpartum. The

most frequent etiology was cardiomyopathy, while the arrhythmic deaths were the third most common cause [6]

Although heart failure is well-known to account for an increase in mortality and morbidity during pregnancy, in obstetric problems and for a higher risk of miscarriage, stillbirth, and infant death, no study has evaluated the risk of arrhythmia, which is a major cause of cardiovascular disease in maternal death. Our study aimed to determine the risk of arrhythmia by calculating the electrocardiographic P-wave duration, QT interval, T peak-to-end interval, and the Tp-e/QT ratio in pregnant women with heart failure and elevated BT-pro BNP.

Material and Methods

This cross-sectional study was approved by the local ethics committee of bicard clinic. All consecutive heart failure patients and patients with normal heart functions (as a control group) in the last trimester according to last menstrual period and ultrasonographic measurements with asymptomatic nulliparous pregnant women who were admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of bicard clinic were considered eligible for the study. In total, 53 pregnant women, of whom 28 were of heart failure with elevated BNP levels(diagnosed as a mild heart failure with echocardiography



and clinic findings beforehand) (group 1) and 25 were normal heart functions and normal N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) levels (group 2), were included.

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

A 12-lead ECG (AT-102, Schiller AG, Baar, Switzerland) was recorded for each woman only once at a point in 48 hour before labor at rest while in the supine position. Recordings were acquired at a paper speed of 50 mm/s, with 1 mV/cm standardization. We improved our accuracy using calipers and magnifying lenses. The onset of the P wave was defined as the first atrial deflection from the isoelectric line, and the offset was the return of the atrial signal to the baseline. The maximum and minimum P wave duration were measured and their differences were defined as the P dispersion. The QT interval was measured from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave and corrected for the heart rate using the Bazett formula:

$$cQT = QT \sqrt{(R-R \text{ interval})}$$

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

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). In the interim statistical analysis of the study, the sample size was calculated according to the QTc interval and a sample size of 132 (66 per group) patients would be required with 80% power and the conventional 2-sided type 1 error of 5%. Data were tested for normality of distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were presented as means followed by the standard deviation and categorical variables as frequencies and percentages. Continuous variables between the two groups were compared using Student's t test for normally distributed data and the Mann-Whitney U test for data that was not normally

distributed. Categorical parameters were evaluated by chi-squared (χ^2) test. Pearson rank tests were used to indicate the correlation of maternal age with QTc duration, Tp-e interval, and Tp-e/QTc ratio. Multivariate linear regression analysis was performed to determine the predictors of QTc dispersion. A two-tailed $P \leq 0.05$ was considered significant

Results

The obstetric and demographic characteristics of the groups were as presented in Table-I. And study population Laboratory tests results were summarized in Table-II. There were no statistically significant discrepancies except NT-pro BNP and echocardiographic left ventricular ejection fraction (LVEF). There were statistically significant differences in the Tp-e interval and T-e/QTc ratio and P wave dispersion between the groups, the maximum QTc, minimum QTc, and QTc dispersion values were significantly higher in group-1 compared to the group 2 (Table III). In addition, the pro-NT BNP plasma levels were greater in group 1. Also LVEF were low in group 1 as expected. In bivariate correlation analysis, the dispersion of QTc and P, Tp-e interval, Tp-e/QTc ratio, the maximum QTc, minimum QTc, was positively correlated with NT-Pro BNP levels (Table IV).

Table-I Characteristics of the study population.

	Group-1 (HF-patients)	Group-2 (Control)	P-value
Maternal age, years	39.5± 2.8	38.5± 3.2	0.56
Gestational week	37.7±3.5	37.4± 3.4	0.67
BMI, kg/m ²	29.4±4.9	29.9±4.3	0.65
Heart rate, bpm	90.7±14.8	89.9±15.5	0.68
Systolic BP, mmHg	117.4±9.6	112.4±10.2	0.56
Diastolic BP, mmHg	70.1±8.2	69.8±7.3	0.48

BMI: Body Mass Index, bpm: beats per minute, BP: Blood pressure, HF: heart failure.

Table-II Laboratory tests results of the study population at assessment.

	Group-1 (≥35 years)	Group-2 (<35 years)	P-value
Hemoglobin (g/dl)	11.8±1.3	11.8±1.2	0.84
Platelet (×10 ³) – /μL	242.6±59.4	229.1±65.0	0.08
WBC	11508±2422	12036±2135	0.10
BUN (mg/dl)	16.3± 3.9	16.6± 4.7	0.53
Creatinine (mg/dl)	0.48±0.08	0.46±0.07	0.06
Sodium (mEq/L)	137.4±1.9	137.8± 1.8	0.42
Potassium (mEq/L)	4.1±0.3	4.1±0.2	0.93

WBC: white blood cell, BUN: Blood Urea Nitrogen.

Table-III The electrocardiographic, echocardiographic findings and plasma NT-proBNP levels of the study population.

	Group-1 (HF)	Group-2 (Control)	P-value
Maximum QTc interval (ms)	403.7± 27.8	393.3± 14.6	< 0.001
Minimum QTc interval (ms)	391.8± 23.7	343.8± 13.2	<0.001
QTc dispersion (ms)	26.8±8.7	19.5±7.2	<0.001
Tp-e interval (ms)	96.3±13.0	74.2±13.0	<0.001
Tp-e/QTc ratio	0.28±0.03	0.11±0.13	<0.001
P dispersion (ms)	19.5±7.5	11.8±7.2	<0.001
NT-pro BNP (ng/l)	697±6.9	180±6.1	<0.001
LVEF (%)	40±2.8	57±2.9	<0.001

NT-pro BNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, LVEF: left ventricular ejection fraction, HF: heart failure.

Table-IV Correlation analysis between electrocardiographic findings and clinical characteristics in pregnant.

	NT-pro BNP levels
Maximum QTc	r: 0,244 p:<0,001
Minimum QTc	r:0,199 p:<0,001
QTc dispersion	r: 0,219 p:<0,001
Mean QTc	r: 0,225 p:<0,001
Tp-e interval	r: 0,182 p:<0,001
Tp-e/QTc ratio	r: 0,173 p:<0,001
P dispersion	r: 0,232 p: <0,001

NT-pro BNP levels: N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels.

Discussion

The main findings of our study are that atrial and ventricular repolarization parameters were significantly higher in pregnant women with heart failure and elevated NT-pro BNP levels. In addition, we determined the parameters of atrial and ventricular repolarization were increased with increasing NT-pro BNP levels.

In a study evaluating the risk of cardiac arrhythmia in a preeclampsia (PE) group, the maximum QT, QTc dispersion, Tp-e interval, and Tp-e/QTc ratio values were found to be significantly higher in the PE group than in the healthy

pregnant group [9]. Another study examining the changes in atrial and ventricular repolarization markers during pregnancy found that P dispersion, maximum QTc interval, Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were increased in late pregnancy, but still remained within the normal range [10]. Recently, Braschi et al. demonstrated the increase in ventricular repolarization markers with increased age [11]. In our study, maximum QTc, minimum QTc, and QTc dispersion values were found to have increased in advanced age pregnancies. In addition, only the maternal age was determined as a predictor of the QT dispersion.

The electrocardiogram is a common, simple medical tool used for predicting arrhythmogenic risk in clinical practice. The QT interval and its correction by heart rate (QTc), QT interval dispersion, and recently published markers such as the Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio have been proposed as markers for predicting the development of malign cardiac arrhythmia and recommended as alternatives for the risk stratification of sudden cardiac death in women with several medical conditions [12-14]. But there is a lack of evidence about pregnant women with heart failure. Furthermore, the NT-pro BNP levels and its relationship with ECG parameters in pregnant women with heart failure have not been studied. We were evaluated the study group according to both ECG parameters and NT-pro BNP levels. And we found positive relation with ECG parameters and NT-pro BNP levels. It supports our hypothesis and can reveal that these kinds of ECG parameters must be took into consideration during estimation of all pregnant women with any kind of structural heart disease.

The clinician is often consulted to examine a pregnant woman for the presence of cardiovascular disease. Electrocardiography can detect the physiological adaptations in the maternal cardiovascular system, but the results should be interpreted with caution as they mislead to the diagnosis of heart disease [15]. We try to demonstrate the risk of arrhythmia in pregnant women with heart failure with new repolarization parameters in our study. We found that (QTc), QT interval dispersion, P wave dispersion, Tp-e interval and T-e/QTc ratio can be used all together in pregnant women with heart failure. Also findings of our study correlated with some preeclampsia studies which demonstrated preeclampsia triggers an alteration of atrial depolarization and ventricular repolarization, which are evidenced by the prolongation of ECG parameters such as P wave dispersion and QTc dispersion. ECG is a noninvasive, easy to use, and easily available diagnostic tool, which can



be used in the assessment of atrial and ventricular electrical activity in pregnant women with preeclampsia [16]. But there is no studies that shows ventricular arrhythmic risk with (QTc), QT interval dispersion, P wave dispersion with all together other repolarization parameters such as Tp-e interval and T-e/QTc ratio in pregnant women with heart failure. Also there were some isolated results about P wave dispersion which demonstrated .that shortening of the minimum P-wave duration leads to increased P-wave dispersion during pregnancy [17]. Moreover in one study showed us even if living at moderately high altitude in term pregnant women could change QT interval [18]. We evaluated all these parameters and biochemical parameters in specific group.

Our study showed that, ECG repolarization parameters as a arrhythmia risk markers were found high in pregnant women with heart failure and positively correlated with NT-pro BNP levels.

Conclusion

In conclusion, although study population was small, the repolarization parameters were increased in pregnant women with heart failure and elevated NT-pro BNP. To obtain these repolarization parameters are easy and usage of these parameters as a cardiac arrhythmic risk factor are logical. But the validity of the usage of these ECG parameters in pregnant women with cardiac disorders (Herat failure etc.) should be explained in further studies .arrhythmia risk scorings should be established to reduce mortality and morbidity in cardiac disorders especially heart failure with last trimester pregnant women.

Declaration of conflict of interest

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

References

1. Astolfi P, Zonta L. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 67–72.
2. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Svenson LW, Rose S, Belik J. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics* 2002; 109: 399–403.
3. Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age:a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 840–45.
4. Di Mario S, Say L, Lincetto O. Risk factors for stillbirth in developing countries:a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 11–21.
5. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727–33.
6. Briller J, Koch AR, Geller SE. Maternal Cardiovascular Mortality in Illinois, 2002-2011. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 819–26.
7. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, Johnson JV, Elkayam U. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1061–64.
8. Rosano GM, Leonardo F, Sarrel PM, Beale CM, De Luca F, Collins P. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 1996; 347: 786–68.
9. Kirbas A, Kirbas O, Daglar K et al. Novel indexes of arrhythmogenesis in preeclampsia:QT dispersion, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6: 38–41.
10. Tanindi A, Akgun N, Pabuccu EG et al. Electrocardiographic P-Wave Duration, QT Interval, T Peak to End Interval and Tp-e/QT Ratio in Pregnancy with Respect to Trimesters. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21: 169–74.
11. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Abrignani V, Francavilla G. Age- and sex-based reference ranges for non-invasive ventricular repolarisation parameters. *Int J Clin Pract* 2017; 71
12. Elming H, Holm E, Jun L et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391–400.
13. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749–66.
14. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1828–34.
15. V Madras, N Challa. Electrocardiographic variations during three trimesters of normal pregnancy. *Int J Res Med Sci* 2015; 3: 2218-22.
16. Hüseyin Altuğ Çakmak , Burcu Dinçgez Çakmak , Gülten Özgen, Mehmet Gül , Ayşe Ender Yumru. P-Wave and QT Dispersion in Pregnant Women with Preeclampsia. *Jarem* 2016; 6: 170-76.
17. Ozmen N, Cebeci BS, Yiginer O, Muhcu M, Kardesoglu E, Dincturk M. P-wave dispersion is increased in pregnancy due to shortening of minimum duration of P: does this have clinical significance. *J Int Med Res* 2006; 34: 468-74.
18. Batmaz G, Aksoy AN, Aydın S, Ay NK, Dane B. QT interval changes in term pregnant women living at moderately high altitude. *Niger J Clin Pract* 2016; 19: 611-15.

To cite this article: Kadiroğulları P, Seçkin KD, Bafalı OI, Polat İ. Postpartum Dönemde Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastalarda İntravenöz ve Oral Demir Tedavisinin Karşılaştırılması. Turk J Clin Lab 2018; 4: 336-341.

■ Orijinal Makale

Postpartum dönemde demir eksikliği anemisi olan hastalarda intravenöz ve oral demir tedavisinin karşılaştırılması

Comparison of intravenous and oral iron treatment in patients with iron deficiency anemia in postpartum period

Pınar KADİROĞULLARI*, Kerem Doğa SEÇKİN, Olgü İçten BAFALI, İbrahim POLAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obstetrik ve Jinekoloji Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Kadınlarda postpartum demir eksikliği anemisi oldukça yaygındır. Çoğu kadın oral veya intravenöz (iv) demir ile ya da kan transfüzyonu ile tedavi edilir. Bu çalışmanın amacı, intravenöz ferrik karboksimaltozun postpartum anemisi olan kadınlarda ferröz sülfatla karşılaştırıldığında etkinliğini, güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız postpartum 1.günde hemoglobin değeri 8 ile 10 g/dl arasında olan hastalardan, hastanede yatışı süresince iv demir tedavisi verilen ve taburculuk sonrası oral demir tedavisi alan hastaların dosyalarının incelenmesi ile oluşturuldu. 1.grubu oluşturan hastalar; postpartum 1.günde 15mg/kg den maksimum 1000 mg iv ferrik karboksimaltoz tedavisi alan (n:100), 2.grubu oluşturan hastalar ise postpartum taburculuk ile beraber oral ferroz sülfat (100 mg) / 2x1 den 6 hafta boyunca tedavisi düzenlenen hastalardı (n:100). Her iki grupta yer alan hastaların sistem üzerinden bilgileri ve tetkik sonuçları incelendi ve postpartum 1.gün, 14.gün ve 40.gün hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Bu hastalardan 1. grubun yaş ortalaması 29.8±7.1, 2. grubun yaş ortalaması 29.0±5.3 olarak saptandı. Gruplar arasında gravida ve parite sayıları, doğum şekilleri ve tedavi öncesi bakılan hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) değerleri arasında fark yoktu. Tedavi sonrası 1. Gün bakılan Hb ve Htc değerleri iv demir tedavisi alan 1.grupta, oral demir tedavisi alan 2.gruba göre anlamlı derecede yüksekti (p<0.005). İv demir tedavisinin Hb ve Htc değerlerini hızlı artırdığı saptandı. 14. Gün bakılan Hb, Htc ve ferritin değerleri ortalaması 1. grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.005). Gruplar arasında 40. Gün bakılan parametrelerde anlamlı fark görülmedi.

Tartışma: Postpartum demir eksikliği anemisinin tedavisinde intravenöz ferrik karboksimaltoz güvenli ve iyi tolere edilebilmektedir. İntravenöz demir tedavisinin postpartum anemisi olan kadınlarda hemoglobin seviyesini oral ferröz sülfattan daha hızlı arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca demir depolarını daha hızlı bir şekilde doldurduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Demir karboksimaltoz; Demir sülfat; İntravenöz tedavi; Oral tedavi; Postpartum demir eksikliği anemisi

Sorumlu Yazar*: Pınar KADİROĞULLARI, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obstetrik ve Jinekoloji Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

Eposta: pinarsezer33@hotmail.com

Received : 09.10.2018 Accepted: 17.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.468809



ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to evaluate the efficacy, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in women with postpartum anemia compared to oral ferrous sulfate.

Material and Methods: Our study was created by reviewing the records from patients who had hemoglobin levels between 8 and 10 g/dl on postpartum first day, and those who received intravenous iron treatment during hospitalization and who received oral iron treatment after discharge. Patients in group 1; In the postpartum first day, patients who were treated with ferric carboxymaltose treatment at a rate of 15 mg / kg maximum 1000 mg and patients in the second group were treated with oral ferrous sulphate (100 mg) 2x1 for 6 weeks after postpartum discharge. The data of the patients in both groups and their results were analyzed and hemoglobin, hematocrit and ferritin levels were recorded on the postpartum 1st, 14th and 40th day.

Results: The mean age of these patients was 29.8 ± 7.1 in group 1, and 29.0 ± 5.3 in group 2, respectively. There was no significant difference between the groups in terms of gravidity, parity numbers, delivery patterns and Hb and Htc levels before the treatment. The Hb and Htc levels on first day after treatment were significantly higher in the group 1 received iv iron treatment compared to the group 2 received oral iron therapy ($p < 0.005$). Iv iron treatment was found to increase Hb and Htc levels rapidly. The mean of Hb, Htc and ferritin levels on 14th day was significantly higher in group 1 ($p < 0.005$). No significant difference was observed between the groups at the 40th day.

Discussion: Intravenous ferric carboxymaltose is safe and well tolerated in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. Intravenous iron therapy increases the hemoglobin levels in women with postpartum anemia faster than oral ferrous sulphate. It also fills iron store more quickly.

Keywords: Ferric carboxymaltose; Ferrous sulfate; Intravenous treatment; Oral treatment; Postpartum iron deficiency anemia

Giriş

Anemi, anne ve fetüste önemli morbidite yapabilen ciddi bir risk faktörüdür. Dünya Sağlık Örgütü postpartum anemiyi < 12 g/dl olarak tanımlar [1,2]. Demir eksikliği anemisi hipokromik mikrositer eritrositler ve düşük ferritin seviyeleri ile karakterizedir [3]. Postpartum birinci haftada %37 gibi yüksek oranlarda demir eksikliği anemisi tariflenmiştir [3,4]. Demir eksikliği anemisi yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı, çarpıntı, azalmış kognitif fonksiyonlar ve depresyon ile kendini gösterebilir [4,5,6]. Postpartum anemi, gebelik öncesi ve gebelik boyunca yetersiz demir alımı ve peripartum kan kaybı nedeniyle ortaya çıkar [7,8,9]. Postpartum anemi doğum sonrası hastanede uzun kalma süresi, kan transfüzyonu ve yüksek hastane masraflarına neden olur [1,9,10]. Bundan dolayı postpartum anemi yüksek dikkat ve bakım gerektirir.

Demir eksikliği anemisi olanlarda günümüzde majör tedavi oral demirdir [11]. Ancak oral demir tedavisinin gastrointestinal yan etkilerinin olması ve bu sebeple hasta uyumsuzluğu olması tedaviyi kısıtlamaktadır. Bunun sonucu olarak daha büyük ve daha hızlı demir kaynağı sağlayan parenteral demir tedavisine artan bir ilgi mevcuttur [12,13]. İntravenöz preparat olarak demir

dekstran, sodyum ferroz glukonat demir sukroz kullanılabilir. Bu preparatların depoları doldurmak için düşük dozlarda çok sayıda verilmesi gerekliliği, infüzyon sürelerinin uzun olması (sodyum ferroz glukonat) ve artmış hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olması (demir dekstran) kısıtlı özellikleridir [14]. Demir dekstran hayatı tehdit eden hipersensitivite reaksiyonu, anafilaktik reaksiyon, artralji, myalji ve ateş yapabilir.

Ferrik karboksimaltoz (Ferinject™), non-dekstran, hipersensitivite ve anafilaksi riski çok düşük olan, test dozunun gerekli olmadığı yeni bir intravenöz (iv) demir kompleksidir [15,16]. 1000 mg a kadar tek doz ve 15-30 dakika (dk) kadar kısa sürede infüzyonu yapılabilir [15,16,17]. Ferrik karboksimaltoz tedavisi, oral tedavinin gastrointestinal yan etkilerinin üstesinden gelmesi, kısa hastanede kalış süresi ve maliyeti azaltması nedeniyle tercih edilmektedir. Ferrik karboksimaltozun neredeyse nötral pH'ya ve fiziksel osmolariteye sahip olması tek doz ve kısa periyotta verilmesini bu da diğer parenteral tedavilere üstünlüğünü sağlamaktadır [18]. Biz de çalışmamızda intravenöz demir tedavilerinden olan ferrik karboksimaltozun postpartum dönemde, oral demir tedavisine göre üstün olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup, Ocak 2016- Ocak 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak referans merkezi olan İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapmış hastalardan, postpartum anemisi olanlarda ilgili klinik ve etik kurul onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Doğum sonrası hastaneden taburcu edilmeden önce, postpartum 1.günde, hemoglobin değerine bakılan hastaların hemoglobin değeri 8 ile 10 g/dl arasında olanlarından hemodinamik olarak stabil olan 200 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastanede yatışı süresince intravenöz tedavi verilenler ve taburculuk sonrası oral demir tedavisi alan hastaların dosyaları tarandı. Ciddi postpartum vajinal kanaması olan hastalar, demir intoleransı olan hastalar, peripartum kan transfüzyonu yapılanlar, myelosupresif tedavi alanlar, astım, pulmoner tromboemboli ve alkol kullanım hikayesi olanlar, renal-hepatik enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sırasında ek bir müdahaleye gereksinim duyan hastalar da (çalışma protokolü dışında eritropoietin, kan transfüzyonu, intravenöz veya oral demir tedavisi alanlar) çalışma dışı bırakıldı. 1.grubu oluşturan hastalar; postpartum 1.günde 15 mg/kg den maksimum 1000 mg iv ferrik karboksimaltoz tedavisi alan, 2.grubu oluşturan hastalar ise postpartum taburculuk ile beraber oral ferroz sulfat (100 mg) / 2x1 den 6 hafta boyunca tedavisi düzenlenen hastalardı. Bu hastaların yaş, gravida, parite, doğum şekli gibi bilgileri dosyalarından kaydedildi. İv ferrik karboksimaltoz tedavisi alan hastaların infüzyon sırasındaki yan etkilerine (flushing, alerji, sıcak basması, baş ağrısı, yorgunluk) kayıtlardan ulaşıldı. Oral tedavi alan gruptaki hastaların sistemden, poliklinik kayıtlarından yan etki bilgilerine ve ilaç kullanım düzenlerine ulaşıldı. Her iki grupta yer alan hastaların sistem üzerinden tetkik sonuçları incelendi ve postpartum 1.gün, 14.gün ve 40.gün hemoglobin, hematokrit ve ferritin düzeyleri incelendi. Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde ve sayı değerleri verildi. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi ve dağılım sonucuna göre ortalamaların karşılaştırılması için Mann Whitney U veya Student T testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların postpartum 1.günde bakılan hemoglobin değeri 8 ile 10 g/dl arasında idi. 1. grubun yaş ortalaması 29.8 ± 7.1 (17-47), 2.grubun yaş ortalaması 29.0 ± 5.3 (20-41) olarak saptandı. Hastaların gravida ve parite sayıları arasında anlamlı fark yoktu. 1.grupta 30 hasta normal vajinal yolla doğum yapmış iken 70 hasta sezaryen ile doğum yaptı. 2.grupta 29 hasta normal vajinal yolla doğum yapmış iken, 71 hasta sezaryen ile doğum yaptı. Gruplar arasında doğum şekli açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri.

	1. Grup İntravenöz Demir (n:100)	2.Grup Oral Demir (n:100)	P Değeri
Doğum öncesi Hb (g/L) Mean \pm SD	11.9 \pm 1.0 (7-12)	10.3 \pm 1.0 (8-12)	0.005
Doğum öncesi Htc (g/L) Mean \pm SD	32.6 \pm 2.8 (24-39)	32.7 \pm 2.9 (28-39)	0.732
Yaş (yıl) Mean \pm SD	29.8 \pm 7.1 (17-47)	29.0 \pm 5.3 (20-41)	0.390
Gravida Mean \pm SD	2.6 \pm 1.2 (1-6)	2.4 \pm 1.0 (1-4)	0.090
Parite Mean \pm SD	2.4 \pm 1.1 (1-6)	2.2 \pm 1.0 (1-4)	0.119
Doğum şekli [n (%)]			
Vajinal	30 (%30)	29 (%29)	0.877
Sezaryen	70 (%70)	71 (%71)	

Hb : hemoglobin , Htc : hematokrit

1.gruptaki hastaların doğum öncesi Hb değerleri ortalaması 11.9 ± 1.0 (7-12) g/L, Htc değerleri ortalaması 32.6 ± 2.8 (24-39) g/L olarak saptandı. 2.gruptaki hastaların ise doğum öncesi Hb değerleri ortalaması 10.3 ± 1.0 (8-12) g/L, Htc değerleri ortalaması 32.7 ± 2.9 (28-39) g/L olarak saptandı. Gruplar arası doğum öncesi Hb ve Htc değerleri 1.gruptaki hastalarda daha yüksekti.

Doğum sonrası 1.gün bakılan Hb değerleri ortalaması iv demir tedavisi alan 1.grupta; 8.5 ± 0.8 (7-10) g/L, Htc ortalaması 27.7 ± 1.9 (22-32) g/L olarak saptandı. Oral demir tedavisi alan 2.grupta ise Hb değerleri ortalaması 9.1 ± 0.9 (6.9-11.5) g/L, Htc ortalaması 29.3 ± 2.7 (22.5-35.9) g/L idi. Tedavi sonrası 1. gün bakılan Hb ve Htc değerleri 1.grupta 2.gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$).

14.gün kontrole çağrılan hastaların Hb değerleri, Htc değerleri, ve ferritin değerleri ortalamalarına bakıldı. 1. Grupta



Hb değerleri ortalaması 11.1 ± 1.3 (7-14) g/L, Htc değerleri ortalaması 37.2 ± 2.9 (32-43) g/L ve ferritin değerleri ortalaması 463.8 ± 402.2 (19-262) g/L bulundu. 2. grupta ise Hb değerleri ortalaması 10.6 ± 1.2 (7.9-14) g/L, Htc değerleri ortalaması 35.1 ± 4.1 (27-44.9) g/L ve ferritin değerleri ortalaması 84.9 ± 204.5 (4.4-1071) g/L idi. Her iki gruptaki Hb, Htc ve ferritin ortalamaları arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p < 0.005$). Aynı hastaların tedavi sonrası 40.gün 1.grupta Hb değerleri ortalaması 11.7 ± 0.7 (10-13) g/L, Htc değerleri ortalaması 36.6 ± 2.0 (33-42) g/L ve ferritin değerleri ortalaması 245 ± 96.8 (68-598) g/L olarak belirlendi. 2.grupta ise Hb değerleri ortalaması 11.8 ± 0.7 (10-13) g/L, Htc değerleri ortalaması 36.2 ± 2.1 (32-40) g/L ve ferritin değerleri ortalaması 186 ± 78.6 (11-480) g/L idi. 40.gün bakılan değerler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Her iki grupta da ciddi yan etkiler saptanmadı. Grup 1'deki hastalardan 2 kadında (%1.8) ilacın infüzyonu sırasında başağrısı oluşurken, 4 kadında (%3.6) flushing oluştu. İki (%1.8) kadın titreme hissederken, 1 (%0.9) kadın yorgunluk hissi olduğunu söyledi. Ancak bu etkilerin hiçbirisi kalıcı ya da ilerleyici olmadı. İnfüzyon sırasında ya da infüzyon sonrasında gözlenen herhangi bir hemodinamik sıkıntı olmadı. 2.gruptaki hastaların %31'i (31 kadın) yan etkilerden şikayetçi idi. Bu yan etkiler dispepsi, bulantı ve kabızlık gibi genel gastrointestinal sistem kaynaklı idi. 15 (%15) kadında ağızda tat değişikliği, metalik tat hissinden şikayetçi idi. Bu semptomlara rağmen hastalar genel olarak ilaca uyum sağladılar ve tedaviyi tamamladılar. Yan etkiler açısından gruplar arası orana bakıldığında 2.grupta yan etkiden şikayetçi olma oranı anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.005$) (Tablo 3).

Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Hb, Htc ve Ferritin Değerleri

	1. Grup İntravenöz Demir (n:100)	2. Grup Oral Demir (n:100)	p Değeri
	Mean± SD	Mean± SD	
Doğum öncesi Hb (g/L)	11.9 ± 1.0 (7-12)	10.3 ± 1.0 (8-12)	0.005
Doğum öncesi Htc (g/L)	32.6 ± 2.8 (24-39)	32.7 ± 2.9 (28-39)	0.732
Doğum sonrası 1. Gün Hb (g/L)	8.5 ± 0.8 (7-10)	9.1 ± 0.9 (6.9-11.5)	0.005
Doğum sonrası 1. Gün Htc (g/L)	27.7 ± 1.9 (22-32)	29.3 ± 2.7 (22.5-35.9)	0.005
Doğum sonrası 1.Gün Ferritin (g/L)	34.9 ± 43.6 (6.1-239)	27.6 ± 21.4 (6.1-86.5)	0.135
Tedavi sonrası 14. Gün Hb (g/L)	11.1 ± 1.3 (7-14)	10.6 ± 1.2 (7.9-14)	0.005
Tedavi sonrası 14. Gün Htc (g/L)	37.2 ± 2.9 (32-43)	35.1 ± 4.1 (27-44.9)	0.005
Tedavi sonrası 14. Gün Ferritin (g/L)	463.8 ± 402.2 (19-262)	84.9 ± 204.5 (4.4-1071)	0.005
Tedavi sonrası 40. Gün Hb (g/L)	11.7 ± 0.7 (10-13)	11.8 ± 0.7 (10-13)	0.551
Tedavi sonrası 40. Gün Htc (g/L)	36.6 ± 2.0 (33-42)	36.2 ± 2.1 (32-40)	0.256
Tedavi sonrası 40. Gün Ferritin (g/L)	245 ± 96.8 (68-598)	186 ± 78.6 (11-480)	0.08

Hb: hemoglobin , Htc: hematokrit

Tablo 3. İlaça Bağlı Yan Etkiler

	1. Grup İntravenöz Demir (n:100)	2. Grup Oral Demir (n:100)	P Değeri
Total	9 (%9)	31 (%31)	
Baş ağrısı	2 (%1.8)	0	
Flushing	4 (%3.6)	0	
Titreme	2 (%1.8)	0	0.005
Yorgunluk	1 (%0.9)	0	
Tad Değişikliği	0	15 (%15)	
Kabızlık	0	16 (%16)	

Tartışma

Ferrik karboksimaltoz, oral tam terapötik dozlarda demir tedavisine kıyasla, hemoglobin düzeyinde daha kısa sürede ve daha büyük ölçüde artışa sebep olmaktadır [9]. Ağır anemi olgularında da ferrik karboksimaltozun oral demir tedavisine göre etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [9,17]. Bulgularımız postpartum kadınlarda son zamanlarda yayınlanan demir karboksimaltoz ve oral demir ile ilgili çalışmaları doğrulamaktadır. Sonuçlarımız postpartum anemi tedavisinde ferrik karboksimaltozun klinik faydasını göstermektedir.

Ferrik karboksimaltoz, ferritin ile ölçülen demir depolarının iyileştirilmesinde oral demirden üstündür ve eritropoez için mevcut demir göstergesi olan serum transferrin saturasyonunu artırmaktadır [9]. Demir depolarının yenilenmesi önemli bir klinik husustur çünkü indirgenmiş demir depoları hastayı demir eksikliği anemisinin yeniden ortaya çıkması için yüksek risk altında tutar [9]. Oral demir tedavisinde demir depolarının yenilenmesi daha uzun sürede ve daha az etkinlikte olmaktadır [18]. Bu durum ciddi postpartum anemisi olan hastalarda özellikle menstruasyon yeniden başladığında, tekrarlayan anemi riski yüksek olan hastalarda ve özellikle de demir eksikliği sonraki gebeliklerde ileriye taşınabileceği için kaygı uyandırmaktadır [18]. Bulgularımız demir depolarının intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi ile daha hızlı olarak doldurulduğunu göstermektedir.

Intravenöz ferrik karboksimaltoz hızlı etkilidir çünkü plazmadan hızla çıkarılır ve eritropoez için kullanılır. Bolus dozda verilmesinde sonra, plazma seviyeleri 10 dakikada zirve yapar. Kemik iliğine derhal dahil olduğu pozitron emisyon tomografi çalışmaları ile gösterilmiştir [19]. Çoğunlukla şiddetli anemisi olan böbrek hastalarını araştıran bu çalışmalar, demirin % 70-97' sinin eritropoez için kullanıldığını, sadece% 4-6'lık kısmının elimine edildiğini göstermiştir [5].

Klinik çalışma ortamının dışında, oral demir tedavisine uyumsuzluk 2 haftalık tedaviden sonra %10, 1 ay sonra %25 ve 2 ay sonra %32 şeklindedir [20,21]. Bu yüksek başarısızlık oranları göz önüne alındığında, birçok hasta anemi ile ilişkili semptomlara ve transfüzyon gibi artan müdahale riskine maruz kalır. Bu çalışmada, ferrik karboksimaltoz anemide uzamış oral demir tedavisine uyum gerekmeden klinik bir iyileşme sağlamıştır.

Parenteral demirin etkin kullanımı, daha kısa tedavi süresine rağmen doğum sonrası aneminin tedavisinde oral demir sülfat kadar etkili olduğu ve daha düşük toplam demir dozu gerektirdiği başka çalışmalarda da vurgulanmaktadır [18]. Bütün bu sonuçlar ferrik karboksimaltozun, demirin hızlı bulunabilirliğinin önemli olduğu rekombinant insan eritropoietini (rHuEpo) tedavisi alan hastalar dahil, ağır anemisi olan hastalarda avantajlı olabileceğini de göstermektedir [22].

Intravenöz demir preparatlarını kullanmada yüksek anafilaktoid riskleri nedeniyle büyük bir isteksizlik vardır. Ancak, demir karboksimaltoz diğer parenteral demir preparatlarına göre çeşitli avantajlara da sahiptir. Dekstran içermez ve dekstran antikorlarla reaksiyona girmez ve bu nedenle demir dekstran ile görülen tipte anafilaktik reaksiyon riski yoktur [23]. Ek olarak, demir karboksimaltoz daha düşük pH, düşük ozmolarite ve daha yüksek tek doz uygulama içeren demir sükröz (Venofer™, Vifor International, StGallen, İsviçre) ile karşılaştırıldığında olumlu özelliklere sahiptir [24]. Güvenlik profili sayesinde, hastalara ayaktan tedavi tesislerinde kısa süreli olarak verilebilir. Metalik tadı, flushing ve enjeksiyon bölgesinde yanma gibi genel olumsuz etkileri de 200 mg'a kadar olan dozlarda % 0,5 oranında görülmektedir [25].

Oral demir ilaçlarının gastrointestinal yan etkilere neden olduğu bilinmektedir [26]. Gastrointestinal yan etkilerin doza bağlı olduğu düşünülmekte ve daha yüksek dozlarda daha sık görülebilmektedir [20]. Oral demir ile tedavi edilen kadınlarda %30'a varan sıklıkta gastrointestinal yan etkileri tanımlamaktadır [27]. Demir karboksimaltozun tek doz uygulamalarında hastalar tarafından iyi tolere edildiği gösterilmiştir [18]. Çalışmamızda da demir sülfat grubundaki gastrointestinal bozuklukların daha sık görülme sıklığı diğer çalışmaların bulgularını desteklerken, parenteral ferrik karboksimaltoz grubunda yan etki oranı daha az saptanmıştır. Genel yan etki profili gruplar arasında benzerdir ve tedaviyle ilişkili ciddi yan etkiler yoktur. Demir karboksimaltoz, oral demir desteğini tolere edemeyen postpartum anemili hastaların veya demir depolarının hızlı bir şekilde yenilenmesini gerektiren hastaların tedavisinde ideal olarak uygundur.

Anemili kadınların artmış kardiyovasküler yük, düşük egzersiz performansı ve baş ağrısı, yorgunluk ve baş dönmesi gibi çeşitli semptomları yaşadıkları bilinmektedir. Tüm bu belirtiler özellikle yenidoğan için bakım yaparken oldukça zayıflatıcı ve zorlayıcı olabilir. Erken görülen doğum sonrası anemi, kadınlar da doğum sonrası depresyon gelişme riskini de artırabilir. Bulgularımız hızlı gelişen aneminin semptomatik rahatlaması üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yararlı olacaktır. Çalışmamızda intravenöz demir tedavisinin postpartum anemisi olan kadınlarda hem demir depolarının hem de hemoglobinin hızlı bir şekilde yükselmesini sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, infüzyon risklerini ve bunun getireceği klinik durumları incelemek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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



Kaynaklar

1. Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int* 2010; 14: 47 – 54.
2. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 2 – 7.
3. Bodnar LM, Scanlon KS, Freedman DS, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prevalence of postpartum anemia among low-income women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 438 – 43.
4. Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 36-44.
5. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 1248–52.
6. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 2005; 135: 267-72.
7. Ahmed K, Saqid I, Yousuf AW. Injectable iron therapy: intramuscular vs. intravenous therapy. *Biomedics* 2000; 16: 44-47.
8. Pernoll ML. Iron deficiency anemia. In: Pernoll ML (ed). *Benson and Pernoll's handbook of obstetrics and gynecology* 10th ed. Columbus (OH): The McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p. 435-7.
9. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of post partum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 4351 – 57.
10. James A, Patel S, Dinh Q. Impact of anemia on medical resource utilization and hospital cost in women with obstetrical bleeding. *Blood* 2007; 110: 5168 [Abstract].
11. Danielson BG, Geisser P, Schneider W [eds]. *Iron therapy with special emphasis on intravenous administration*. 1st ed. St. Gallen, Switzerland: Vifor (International) Inc; 1996.
12. Huch R, Breyman C. *Anaemia in pregnancy and postpartum*. 2nd ed. Bremen, Germany: Uni-Med Science Verlag; 2006.
13. Chamate E. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and the immediate puerperium and other ferropenic conditions with saccharated iron administered intravenously in fractionated doses. Abstract at XIVth International Congress of Haematology; 1972; 1972. Sao Paulo, Brasil.
14. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; 83: 580 – 88.
15. Seid MH, Mangione A, Valaoras TG et al. Safety profile of iron carboxymaltose, a new high dose intravenous iron in patients with iron deficiency anemia. *Blood* 2006; 108: 3739 [Abstract].
16. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 577-80.
17. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 267-78.
18. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008; 101: 67-73
19. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, Lubberink M, Tolmachev V, Valind S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron (III) hydroxidesucrose complex in anaemic patients: a study using positron emission tomography. *Br J Haematol* 1999; 104: 296–302.
20. Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy: A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl* 1966; 459: 3-10.
21. Bonnar J, Goldberg A, Smith JA. Do pregnant women take their iron? *Lancet* 1969; 1: 457-58.
22. Breyman C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 2006; 43: 628–31.
23. Burns DL, Mascioli EA, Bistran BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition* 1995; 11: 163–68.
24. Venofer: iron sucrose injection USP. Full prescribing information. http://www.venofer.com/VenoferHCP/images/Venofer_Package.pdf.
25. Perewunsky G, Huch R, Huch A, Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr* 2002; 88: 3–10.
26. Crichton R, Danielson B, Geisser P. *Iron therapy*. Bremen, Germany: Uni-Med Verlag; 2005.
27. Al-Momen AK, al-Meshari A, al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashoggi T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 121–24.

To cite this article: Alp C, Karahan I, Kalcık M. Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: review in the light of current literature. Turk Clin Lab 2018;4:342-347.

■ Derleme

Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: Güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme

Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: Review in the light of current literature

Çağlar ALP^{*1}, İrfan KARAHAN², Macit KALÇIK³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

²Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

ÖZ

Yüksek kan basıncı olarak da adlandırılan hipertansiyon kan basıncının kronik olarak yüksek olduğu tıbbi durumdur. Hipertansiyon dünya çapında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir grup ilaçlardır. Antihipertansif ilaçların baş dönmesi, ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve öksürük gibi yan etkileri mevcuttur. Hipertansiyon tanısı ile antihipertansif ilaç başlanan hastaların yaklaşık %35'i ilk 6 ay içerisinde ilaçlarını bırakmaktadır ve bunun en önemli sebebi ilaç yan etkileri ve hasta memnuniyetsizliğidir. Bu derlemede antihipertansif ilaçların yan etkilerinin sıklığı, ciddiyeti ve önlenmesi için gerekli çabalar üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif ilaçlar; yan etki; hipertansiyon tedavisi

ABSTRACT

Hypertension, also referred to as high blood pressure, is a medical condition in which the blood pressure is chronically elevated. Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factors all around the world. Antihypertensives are a class of drugs that are used in treatment of hypertension. Antihypertensive drugs have several adverse effects including dizziness, ankle swelling, headache, fatigue, chest discomfort and cough. About 35% of hypertensive patients discontinue their medication within six months, and the reason for discontinuation relates to adverse effects and patient dissatisfaction. This review focus on the frequency and severity of the adverse effects of antihypertensive drugs, and attempts made to prevent.

Keywords: Adverse effects; antihypertensive drugs; hypertension treatment

Corresponding Author^{*}: Çağlar Alp, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Bahçelievler Mah, Çamlık Cad, No:2, 19200 Merkez, Çorum

E-Mail: drcaglaralp@gmail.com

Received 27.07.2017, accepted 07.08.2017

Doi: 10.18663/tjcl.331245

Giriş

Yüksek kan basıncı olarak da adlandırılan hipertansiyon kan basıncının kronik olarak yüksek olduğu tıbbi durumdur. Hipertansiyon dünya çapında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Dinlenme durumunda arteriyel kan basıncının 140/90 mm Hg (sistol/diyastol) üzerinde olan hastalarda kan basıncının bu değerin altına çekilmesi hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli ölçüde azalma sağlar [1]. Son yıllarda hipertansiyon sınıflandırılmasında sistolik ve diyastolik kan basıncı limitleri daha da aşağıya çekilmiş ve prehipertansiyon kavramı ortaya çıkmıştır [2]. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg , diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncının 130-139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85-89 mmHg arasında olması 'yüksek-normal' kan basıncı (prehipertansiyon) olarak tanımlanır [1,2].

Kontrolsüz hipertansiyon böbrek, kalp ve beyindeki kan damarlarına hasar verir; böbrek yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, retinopati ve felç insidansını arttırır. Hastaların sadece %10-15 inde etiyoloji saptanabilir (sekonder hipertansiyon). Spesifik bir neden saptanamayan hastalar "esansiyel hipertansiyon" kabul edilir. Sekonder hipertansiyon sebepleri arasında renovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, feokromositoma, uyku apnesi, Cushing hastalığı, tiroid ve paratiroid hastalıkları ve hiperaldosteronizm sayılabilir. Kan basıncının yüksekliği multifaktöryeldir; genetik yatkınlık, psikolojik stres, çevresel ve diyetel faktörler hipertansiyon etiyolojisine katkıda bulunabilir. Allta yatan nedene göre antihipertansif seçimi değişebilir (Tablo 1) [3].

Tablo 1. Hipertansiyonda komorbid hastalıklara göre ilaç seçimi

Ek hastalık	ACEİ	ARB	KKB	α-Bloker	β-Bloker	Diüretik
Kalp yetmezliği	√	√	X	√	√	Dikkatli Kullanılmalı
Dislipidemi	√	√	√	√	X	X
Astım	√	√	√	√	X	√
Periferik Arter Hast.	Dikkatli kullanılmalı	Dikkatli kullanılmalı	√	√	Dikkatli kullanılmalı	√
Renal Arter Stenoza	X	√	√	X	√	√
Diabet	√	√	√	√	Dikkatli kullanılmalı	√
Koroner Arter Hast.	√	√	√	√	√	√

Hem normal hem de hipertansif bireylerde kan basıncı sürekli olarak regüle edilir. Bu kontrol arterioller, postkapiller venüller ve kalp üzerinden yapılır. Buna ek olarak böbrekler intravasküler volumü kontrol ederek kan basıncı regulasyonuna katkıda bulunur. Otonom sinir sistemi ile kontrol edilen baroreflaksler ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin dahil olduğu humoral mekanizmalar bu kontrol yerlerini koordine ederler. Tüm antihipertansif ilaçlar kan basıncı kontrol mekanizmalarından biri veya birkaçı üzerine etki ederler.

Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Genel olarak antihipertansif ilaçlar ACE (angiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler ve santral etkili ilaçlar olmak üzere 7 grup olarak incelenebilir (Tablo 2). Antihipertansif ilaçların baş dönmesi, ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve öksürük gibi yan etkileri mevcuttur. Hipertansiyon tanısı ile antihipertansif ilaç başlanan hastaların yaklaşık %35'i ilk 6 ay içerisinde ilaçlarını

Tablo 2. Antihipertansif İlaçların Sınıflanması

ACE inhibitörleri	ARB'ler	Diüretikler	Kalsiyum kanal blokerleri	Beta blokerler	Alfa blokerler	Santral etkili antihipertansifler
Kaptopril Fosinopril Enalapril Enalaprilat Lisinopril Benazepril Moexipril Kinapril Ramipril Silazapril	Losartan Kandesartan İrbesartan Telmisartan Eprosartan, Zolasartan Valsartan	-Tiyazid grubu diüretikler: Klortalidon Klorotiazid Hidroklorotiazid İndapamid Metolazon -Loop diüretikleri: Furosemid Bumetanid Torsemid -Potasyum tutucu diüretikler: Amilorid Triamteren Spironolaktone Eplerenon	-Dihidropiridin Nifedipin Felodipin Nikardipin Amlodipin Lacidipin Lerkadipin Barnidipin Nondihropiridin Verapamil Diltiazem	Metoprolol Atenolol Bisoprolol Asebutolol Esmolol Propranolol Sotalol Timolol Karvedilol Labetalol	Prazosin Terazosin Doxazosin Fentolamin Fenoksibenzamin Tolazalin Ergot alkaloidleri	Klonidin Guanfasin Guanabenz α-metildopa

biraktmaktadır ve bunun en önemli sebebi ilaç yan etkileri ve hasta memnuniyetsizliğidir. Pek çok kişi tarafından kullanılan bu ilaçların çoğu yan etkisini bilmemekteyiz (Tablo 3) [4]. Bu derlemede antihipertansif ilaç gruplarına göre öne çıkan yan etki profilleri üzerinde durulacaktır.

Tablo 3. Antihipertansif ilaçların yan etkileri

İlaçlar	Yan etkileri	Kontraendikasyonlar
Diüretikler	Elektrolit bozukluğu, LDL ↑, HDL ↓, AKŞ artışı, ürik asit ↑	Hipersensitivite, anüri
B-blokerler	İmpotans, bradikardi, halsizlik	Hipersensitivite, astım, KOAH atak, bradikardi
α-blokerler	Postural hipotansiyon	Hipersensitivite
ACE-inhibitörleri	Öksürük, anjionörotik ödem	Hipersensitivite, gebelik, Bilateral renal arter stenozu
Anjiotensin reseptör blokerleri	Baş ağrısı, baş dönmesi	Hipersensitivite, gebelik, Bilateral renal arter stenozu
Kalsiyum kanal blokerleri	Ayak bileği ödemi, Baş ağrısı	Hipersensitivite, non-dihidropiridinler (örn. diltiazem) bradikardi, KKY

ACE inhibitörleri

Bu grup ilaçlar akciğerlerdeki anjiotensin dönüştürücü enzim üzerine kompetitif inhibisyon yaparak etki gösterirler. Kaptopril, enalapril, enalaprilat, lizinopril, benazepril, fosinopril, moexipril, kinapril ve ramipril örnek olarak sayılabilir. Kaptopril, enalaprilat ve lizinopril aktif, diğerleri önilaçtır. Bu grup ilaçlar anjiotensin II oluşumunu azaltır, bradikinin düzeyini arttırarak azalmış vazokonstriksiyon, azalmış su ve sodyum retansiyonu ve artmış vazodilatasyon sağlarlar.

ACE inhibitörleri ile ilgili en sık karşılaşılan yan etki hipotansiyondur. Özellikle tuz kısıtlamasına bağlı hipovolemi gelişen, kalp yetmezliği olan ve beraberinde diüretik kullanan bireylerde ilk doz sonrasında gözlenir. Hemem hemen tüm ACE inhibitörlerinde karşımıza çıkabilir. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastalarda hipotansiyona bağlı %1,7 oranında ilaç kesilmesi bildirilmiştir [5].

Özellikle bilateral renal arter stenozu, hipertansif nefroskleroz, konjestif kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörleri tedaviye eklendikten sonra akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Riskli hasta gruplarında renal fonksiyonlar 3. ve 5. Günlerde gözden geçirilmelidir. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastaların %1,9

unda serum kreatinini 2 katına ulaştı ve %0,7 hastada ramipril kesilmek zorunda kaldığı bildirilmiştir [5].

ACE inhibitörü ilaçların anjiotensin II sentezinde azalmaya sekonder aldesteron sentezindeki azalmaya sekonder gelişebilen yan etkilerinden biri de hiperkalemidir. ONTARGET çalışmasında ACE inhibitörü veya ARB kullanımına sekonder hiperkalemi (>5,5mEq/L) insidansı %3,3 olarak bildirilmiştir [5]. Böbrek yetersizliği, diyabet, birlikte potasyum tutucu diüretik kullanımı, birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı ve yaşlılık hiperkalemi riskini arttırmaktadır.

ACE inhibitörleri bradikinin yıkımı üzerine de inhibitör etki ederek kanda bradikinin düzeylerini arttırmaktadırlar. Bradikinin; vazodilatator etki ile kan basıncını düşürdüğü gibi kuru öksürük, bronkospazm, anjioödem ve anakfilaktoid reaksiyonlar gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Kuru öksürük ACE inhibitörü kullanan hastaların % 5-20 sinde bildirmiştir. 29 çalışmalık bir meta analizde ACE inhibitörüne bağlı öksürük sıklığı %9,9 olarak bildirilmiştir [6]. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastaların %4,2 sinde ilaç bırakma sebebidir [5]. Kuru öksürük özellikle ramipril ile daha fazla ve kadınlarda daha siktir; tedavi kesildikten 1-4 gün sonra kendiliğinden geçer.

Kaptopril moleküler yapısındaki sülfür (SH) grubuna bağlı olarak döküntü, tat alma bozukluğu (metalik tat) ve nötropeni gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca tüm ACE inhibitörü ilaçlar fetotoksik etkilerine bağlı olarak gebelikte kontrendikedirler [5].

Anjiotensin Reseptör Blokerleri

Losartan ilk onay alan non-peptid Anjiotensin-II (AT-II) reseptör antagonistidir. Diğer non-peptid antagonistler arasında kandesartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan, zolasartan ve valsartan sayılabilir. Saralazin AT-II reseptörünün peptid analogu ve kompetitif inhibitörüdür ve parsiyel agonistik etki gösterir. ARB grubu ilaçlar kompetitif AT-II reseptör (Tip 1) inhibisyonu, AT-II vazokonstrüktör etkisinin blokajı ve aldosteron salınım blokajı yaparak etki gösterirler. Etkileri AT-II etkisinin blokajına özgün olup ACE inhibitörü ilaçlar gibi bradikinin metabolizmasını etkilemezler. ARB grubu ilaçların yan etki profilleri genel olarak ACE inhibitörü ilaçların yan etkilerine (hiperkalemi, akut böbrek yetersizliği) benzerdir. Sadece kuru öksürük, bronkospazm, anjioödem ve anakfilaktoid reaksiyonlar ACE inhibitörü ilaçlara göre çok azdır. En sık yan etkileri hipotansiyondur. Özellikle telmisartan da semptomatik hipotansiyon daha sık gözlenmektedir. ARB+ACE inhibitörü kombinasyonu alanlarda sadece ACE inhibitörü alan gruba göre hipotansiyon, senkop, renal disfonksiyon, hiperkalemi ve

toplam mortalite daha fazla bildirilmiştir. ARB grubu ilaçlar da ACE inhibitörleri gibi gebelikte kontrendikedir [5].

Diüretikler

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Etki mekanizmaları vücuttaki sodyum deposunu azaltarak toplam kan volümünü azaltmaları üzerine kuruludur. Yaşlı hastalar için de uygun olmakla birlikte ucuzdurlar ve diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanıma uygundur. Diüretik ilaçları tiyazid grubu diüretikler (klortalidon, klorotiazid, hidroklorotiazid, indapamid, metolazon), loop diüretikleri (furosemid, bumetanid, torsemid) ve potasyum tutucu diüretikler (amilorid, triamteren, spironolakton, eplerenon) olarak sınıflandırmak mümkündür. Tiyazid ailesi distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde Na-Cl transportunu inhibe ederek Na⁺ geri emilimini bozarlar. Tiyazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Tiyazidler ile tedaviye küçük dozlarda başlanmalıdır. Loop diüretikleri Henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidirler. Bu ilaçların artan dozları ilave bir diürez sağlar. Potasyum tutucu diüretikler distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda doğrudan etki ile Na⁺ ile K⁺ alışverişini duraklatırlar. Na⁺ atılımını artırır, K⁺ reabsorpsiyonunu çoğaltırlar.

Diüretik ilaçlara bağlı gelişen en sık yan etki hiponatremidir. Tiyazid grubu diüretiklerde loop diüretiklerine göre daha sık gözlenir. Na⁺ atılımındaki artış, volem azalmasına bağlı su alımında artış ve anti-diüretik hormon (ADH) aktivasyonu altta yatan mekanizmalardır. Diüretiğin kesilmesi, Na⁺ ve volüm replasmanı ile tedavi edilir. Diüretiklerin kullanımı sırasında Na⁺, K⁺ ve ürik asit düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler hariç diğer diüretiklerin kullanımı sırasında (özellikle yüksek dozda hidroklorotiazid veya klortalidon) % 10-15 oranında hipopotasemi gelişebilir [7]. Diüretiklerin düşük dozlarda ve ACE inhibitorleri veya ARB ilaçlar ile birlikte kullanımı hipopotasemi sıklığını azaltır.

Tiyazid grubu diüretiklerin hipomagnezemi, hiperürsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, erektil disfonksiyon ve hiperkalsemi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Tiyazid grubu diüretikler lityum toksisitesi riskinden dolayı lityum kullanan hastalarda kullanılmamalıdır. Loop diüretikleri ve tiyazid grubu diüretiklerin magnezüri ve hipomagnezemi etkileri mevcut iken, potasyum tutucu diüretiklerin hipomagnezurik etkileri mevcuttur [8].

Loop diüretikleri Na⁺/K⁺/2Cl pompası inaktivasyonu ile Henle kulbunda lümen pozitif-kapiller negatif gradiyent dengesini bozup pasif Ca⁺ reabsorpsiyonunu engelleyerek hiperkalsiüri

sağlarlar ve hiperkalsemi tedavinde kullanılabilirler. Tiyazid grubu diüretikler ise volem azalmasına bağlı Na, K ve Ca reabsorpsiyonunda artış ve distal tübülde Na/Ca değiştirici pompa aktivasyonu ile Ca reabsorpsiyonunda artış sağlayarak hipokalsiüri ve hiperkalsemiye sebep olabilirler.

Potasyum tutucu diüretiklerle spironolaktonun testiküler testesteron üretiminde azalma, testesteronun östrojene dönüşümünde artış ve testesteronun SHBG (sex hormone binding globulin) bağlanımında azalma gibi mekanizmalar ile 50 mg/gün ve üzeri dozlarda kullanımında %10 sıklıkta jinekoma yapmıştır bilinmektedir. Bu yan etki eplerenon kullanımında gözlenmemiştir [8].

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri damar düz kası ve miyokard hücre membranında adrenerjik (alfa-1 ve beta-1) ve angiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca²⁺ girişini azaltır ve böylece sitozolik Ca²⁺ düzeyini düşürerek ekstrasit kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücresindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmasıdır. Bu ilaçlardan non-dihidropiridin grubunda olanların (verapamil ve diltiazem) kalsiyum kanal tipi seçiciliği düşüktür. Dolayısıyla hem arterioller düz kas hem de kal kası üzerine etkilidirler. Bu grubun vazodilatator etkileri daha zayıf ancak kardiyak kontraktilite ve iletiyi deprese edici etkileri daha belirgindir. Dihidropiridin grubunda olanların (nifedipin, felodipin, nikardipin, amlodipin, lacidipin, lerkadipin, barnidipin) vasküler kalsiyum kanallarına affiniteleri kardiyak kalsiyum kanallarından daha fazladır, böylece vazodilatasyon etkileri ön plandadır [9].

Yan etkiler kullanılan ajana bağlı değişmekle beraber potent vazodilatör olanların %10-20 sinde başağrısı, halsizlik, başdönmesi, flushing ve periferik ödem yan etkilerinden bir veya birkaçı görülebilir [10]. Dihidropiridin grubunda vazodilatasyona sekonder sempatik aktivite artışına bağlı çarpıntı atakları gözlenebilir. Kabızlık en fazla verapamil ile %12-42 arasında bildirilmiştir [11]. Verapamil ve diltiazem kalp yetersizliği, AV nodal bloklarda ve beta bloker alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin arteriolar vazodilatasyon ve lenfatik damarların fazik kontraksiyonlarında azalma oluşturmaya bağlı olarak periferik (ayak bileği) ödem gelişebilir [12]. Periferik ödem sıklığı nifedipin ile %17, amlodipin ile %14,7,

felodipin ile %30, barnidipin ile %2.1, isradipin ile %1.9 sıklıkta bildirilmiştir. Barnidipin amlodipin ve nitrendipine göre eşit etkinliğe sahip ancak periferik ödem, çarpıntı, diyare ve cilt döküntüsü gibi yan etkileri daha azdır [13].

Beta Blokerler

Beta bloker ilaçlar periferik beta adrenerjik reseptörleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile kapatarak, bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları negatif inotropik etki sonucu kalp kontraktilesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Renal renin salınımını inhibe ederler. Bu ajanlardan yalnız β_1 reseptörleri bloke edenler (metoprolol, atenolol, bisoprolol, asebutilol, esmolol) kardiyoselektif beta blokerler; hem β_1 hem de β_2 reseptörleri bloke edenler (propranolol, sotalol, timolol) nonselektif beta blokerler; $\alpha + \beta$ adrenerjik reseptörleri bloke edenler (karvedilol, labetalol) mikst reseptör blokerleri olarak sınıflandırılabilirler. Mikst reseptör blokerleri kompetitif olarak hem selektif α_1 , hem de nonselektif, $\beta_1 + \beta_2$ adrenerjik blokajı yaparak vasodilatör etki gösteren bir beta bloker grubudur.

Beta bloker ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler arasında bulantı, diyare, bronkospazm, nefes darlığı, Raynaud hastalığının şiddetlenmesi, bradikardi, hipotansiyon, kalp yetersizliği, antioventriküler bloklar, yorgunluk, baş dönmesi, görme bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, depresyon, cinsel disfonksiyon, glukoz ve lipid metabolizmasında bozulmalar sayılabilir [8].

Beta bloker ilaçlar miyokardial rezervde azalma yaptıkları için sınırdaki dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda semptomların alevlenmesine sebep olabilirler. Karvedilolda bu oran %6 olarak bildirilmiştir (14). Ancak uzun dönem çalışmalar beta blokerlerin sistolik kalp yetersizliğinde surviyi artırdığını ve diyastolik kalp yetmezliğinde iyileşme sağladığını göstermiştir [15].

Beta bloker kullanan hastalarda astım ve diyabet kontrolünde bozulmalar gözlenmektedir. Özellikle propranolol kullanımında plazma trigliserid konsantrasyonunda artış ve HDL konsantrasyonunda azalma izlenmektedir. Beta bloker ilaçlar epinefrinin β reseptör aracılıklı glukoneogenetik etkisini engelleyerek hipoglisemiye sebep olabilirler. Ayrıca hipogliseminin nöroglikopenik semptomlarını baskılayarak anksiyete, terleme ve çarpıntı gibi semptomların ortaya çıkışını baskırlar. Bu yan etki β_1 selektif ve intrinsik semptomimetik etkisi (ISA+) olanlarda (asebutolol, seliprolol) ve karvedilol ile daha azdır [16,17].

Alfa Blokerler

Alfa bloker ilaçlar damar düz kas hücre membranında yer alan post sinaptik α -adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar. Selektif α_1 adrenerjik reseptör blokerleri (prazosin, terazosin, doxazosin) sadece α_1 adrenerjik reseptörü bloke ederken, nonselektif adrenerjik reseptör blokerleri (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazalin, ergot alkaloidleri) hem α_1 hem α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini artırırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir. Plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımı değişmez. Nonselektif α adrenerjik reseptör blokerler α_2 reseptörünü de bloke ederler, taşikardi hipertansif atak gibi semptomatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Fentolamin ve fenoksibenzamin kullanımı postural hipotansiyon ve negatif feedback bozulmasına bağlı kardiyak stimülasyon, taşikardi, ciddi aritmiler ve miyokardial iskemiye neden olabilir. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazalin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Selektif α_1 adrenerjik reseptör blokerlerin aynı zamanda lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır. Refleks taşikardi ve ilk doz senkopu sık olup eşzamanlı beta bloker kullanımı gerekli olabilir. Bu nedenle doz titrasyonu yapılmalıdır [8,9].

Santral Etkili İlaçlar

Bu grup, sempatik sinir sistemini etkileyerek, sempatikolitik etki yaratan ilaçlardır. Klonidin, guanfasin, guanabenz ve α -methyldopa santral α_2 adrenerjik reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik α_2 adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Kalp hızı ve debisi azaltırken plazma volümü artırırlar. Bu grup ilaçların en önemli özelliklerinden biri de, renal kan akımını bozmamasıdır. Diüretikler dışında diğer antihipertansif ilaçlarla etkileşebildiğinden ve yan etkilerinin fazlalığına bağlı (%30) olarak ilacı kullanamama nedeni ile klinik kullanımları oldukça kısıtlı kalmıştır. Bu gruptaki ilaçların belirgin sedatif etkileri ve rebound hipertansiyona neden olmaları bu kısıtlamada en önemli faktörler olmuştur. Sempatoplejiye bağlı postural hipotansiyon ve seksüel disfonksiyon; parasempatoplejiye bağlı kabızlık, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu ve glokom presipitasyonu gelişebilir [8,9].

Rezerpin Mg²⁺ ve ATP bağımlı biyogenik amin geri alımını engelleyerek nörotransmitter sentez ve salınımını azaltarak norepinefrin, serotonin ve dopaminin tükenmesine yol açar. Hipertansiyon tedavisinde etkili olmasına rağmen ciddi yan etkileri mevcuttur. Merkezi sinir sistemine kolaylıkla geçerek mental depresyon ve Parkinson benzeri semptomlara yol açabilir. Gastrik asit sekresyonunu uyarıp peptik ülser aktivasyonu yapabilir [18].

Sonuç

Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Tüm antihipertansif ilaçlar kan basıncı kontrol mekanizmalarından biri veya birkaçı üzerine etki ederler. Bununla birlikte etki mekanizmalarıyla uyumlu olarak kullanımlarını kısıtlayan çeşitli yan etki profillerine sahiptirler. Klinisyenlerin antihipertansif ilaçların yan etkilerinden haberdar olmaları hastaya uygun ilaç seçimi ve doz ayarlanmasında çok önemli yere sahiptir. Farmakolojik tedavi ile birlikte diyet ve egzersiz gibi non-farmakolojik yaşam stili değişiklikleri ilaçların dozlarının azalmasına ve dolayısıyla yan etki insidanslarının azalmasına yarayabilir. Ayrıca yüksek dozda tek ilaç kullanımı yerine, düşük dozlarda farklı gruptan ilaçların kombinasyonlarının kullanılması yan etki insidanslarının azalmasına yarayabilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34:2159-219.
2. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311:507-20.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson M.G, Kannel WB, D'Agostino RB. Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The framingham Heart study, *JAMA* 2002;287:1003-10.
4. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358:1547-59.
6. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008 Jan 1;148:16-29.
7. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly program. *hypertension*. 2000 May;35:1025-30.
8. Joshi VD, Dahake AP, Suthar AP. Adverse Effects Associated with the Use of Antihypertensive Drugs: An Overview. *Int.J. PharmTech Res* 2010;2:10-3.
9. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med* 2017 Jul-Sep;16:114-9.
10. Sirker A1, Missouriis CG, MacGregor GA. Dihydropyridine calcium channel blockers and peripheral side effects. *J Hum Hypertens* 2001 Oct;15:745-6.
11. Ward DJ, Ward JW, Griffo W, Rochwarge A. Intravenous calcium for fecal impaction secondary to verapamil. *N Engl J Med*. 1982 Dec 30;307:1709-10.
12. McHale NG, Allen JM. The effect of external Ca²⁺ concentration on the contractility of bovine mesenteric lymphatics. *Microvasc Res*. 1983 Sep;26:182-92.
13. Lins R, Haerden Y, de Vries C. Replacement of amlodipine and lercanidipine by barnidipine: tolerability and effectiveness in a real-life study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017 Mar;24:29-36.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 May 23;334:1349-55.
15. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med* 2014 Feb;275:134-43.
16. Davidson C, Thadani U, Singleton W, Taylor SH. Comparison of antihypertensive activity of beta-blocking drugs during chronic treatment. *Br Med J* 1976 Jul 3;2:7-9.
17. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126:955-9.
18. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Dec 21;12:CD007655.

■ Olgu Sunumu

Çoklu travma olgusunda multidisipliner yaklaşımın etkinliği: Olgu sunumu

Efficiency of multidisciplinary approach in a patient with multitrauma: Case report

Orhan Eren GÜNERTEM¹, Ali Baran BUDAK¹, Deniz TİKİCİ², Barış HEKİMOĞLU³, Fahri ACAR⁴, Birkan BİRBEN², Naim Boran TÜMER¹, Atike Tekeli KUNT*¹, Kanat ÖZİŞİK¹, Serdar GÜNAYDIN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Çoklu travma hastalarının sağkalımında erken teşhis ve tedavi oldukça önemlidir. Deneyimli hastanelerde klinikler arasında gelişmiş koordinasyon ve başarılı bir multidisipliner yaklaşım ile hastalar hayatta tutulabilir. Hastanemize araç içi trafik kazası sonrası getirilen genç bir multitravma hastasında hızlı ve etkin müdahale sonrası aldığımız yüz güldürücü sonucu paylaşmak istedik.

Anahtar kelimeler: multitravma; multidisipliner yaklaşım

ABSTRACT

Early diagnosis and treatment are crucial for patients with multi-trauma. In experienced center, improved coordination between clinics and effective multidisciplinary approach can keep these patients alive. We want to share our satisfactory result in a young patient with multi-trauma after car accident.

Keywords: multitrauma; multidisciplinary approach

Sorumlu Yazar*: Atike Tekeli Kunt, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: atikemd@gmail.com

Received: 05.10.2018 accepted: 10.11.2018

Doi: 10.18663/tjcl.467565

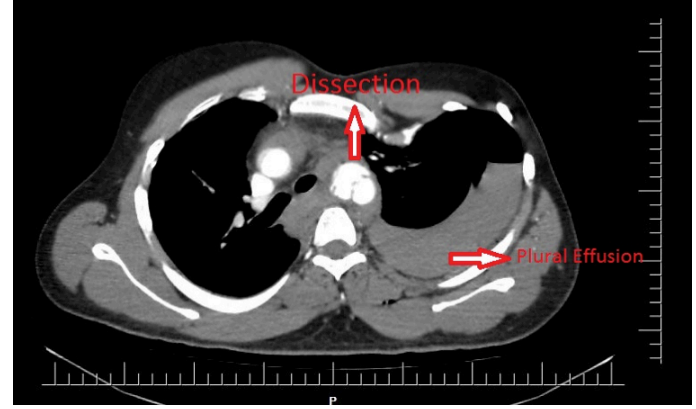
Giriş

Çoklu travma sonrası hastalarda sağkalımı belirleyen en önemli faktörler teşhis ve tedavinin zamanlaması ile multidisipliner yaklaşımdır. Hastayı hayati tehlikeye sokacak patolojinin teşhis edilmesini takiben acilen klinikler arası koordinasyonun organize edilmesi sonrasında yapılacak girişimsel ve/veya cerrahi tedavilerin doğru sıralamada uygulanması için tecrübe ve takım çalışması gerekir. Bu olguda araç içi trafik kazası sonrası hastanemize getirilen çoklu organ travmasına maruz kalmış, dekstrocardisi bulunan 27 yaşındaki erkek hastaya uygulanan torasik endovasküler aortik onarım ve laparatomiyi içeren hibrid yaklaşımımızı sunacağız.

Olgu

27 yaşında erkek hasta, araç içi trafik kazası sonrası hastanemiz acil servisine getirildi. Bilinci açık olan hastanın şikayetleri sorgulandığında; sırta vuran yırtıcı vasıfta göğüs ve karın ağrısı olduğu öğrenildi. Yapılan ilk sistemik muayenesinde; bilinç açık, kan basıncı: 80/60 mmHg, solunum sayısı 30/dk, nabız 110/dk idi. Toraks travmasına bağlı 4-9.kotlar arası palpasyonda hassasiyet, subkutanöz amfizem mevcut. Batında minimal hassasiyet vardı. Bakılan acil kan tetkiklerinde üre: 26 mg/dl, kreatinin: 1.47 mg/dl, ALT: 366 U/L, AST: 334 U/L, LDH>1099 U/L, WBC: 20.4, hemoglobin: 15.6 g/dl idi. Acil serviste çekilen kranial bilgisayarlı tomografide (BT) kafatasında fraktür izlenmedi. FAST (Focused Assessment with Sonography for trauma) yapıldığında batında sol parakolik alanda ve pelviste minimal serbest mayi izlendi. Torakoabdominal BT anjiyografide; sol toraksta 3.5 cm efüzyon ve pnömotoraks izlendi ve dekstrocardi saptandı. Torasik aortada istmus bölgesinde lokalize diseksiyon görüldü (Resim 1). Bunun yanı sıra grade 4 dalak ve böbrek laserasyonu ile pelvik fraktür saptandı (Resim 2). Acil serviste göğüs cerrahisi tarafından tüp torakostomi yapıldı ve yaklaşık 300 cc hemorajik mayi geldi. Hastanın patolojileri ilgili bölümler tarafından hızlıca gözden geçirildiğinde; aortadaki diseksiyonun yüksek ruptür riski olmasından dolayı öncelikli müdahalesi planlandı ve hasta anjiyo laboratuvarına alındı. Hastaya kardiyovasküler cerrahi ekibi tarafından genel anestezi altında, 24x24x100 mm boyutlarında stent greft ile torasik endovasküler aort onarımı (TEVAR) yapıldı. Alınan son anjiyo görüntülerinde, lokalize diseksiyon bölgesinin tamamen kapandığı görüldü (Resim 3). TEVAR sonrası hipotansif ve taşikardik izleyen hasta, göğüs tüpünden de 1 saatte 1000 cc üzerinde hemorajik drenajı olması üzerine anestezi ekibi eşliğinde acil cerrahi ameliyathanesine alındı. Göğüs cerrahisi kliniği tarafından diyagnostik sol torakotomi yapıldı. Akciğerde 3 farklı noktada parankim yaralanması tespit edilerek onarıldı. Aynı seansta hastaya genel cerrahi ve üroloji klinikleri tarafından laparotomi

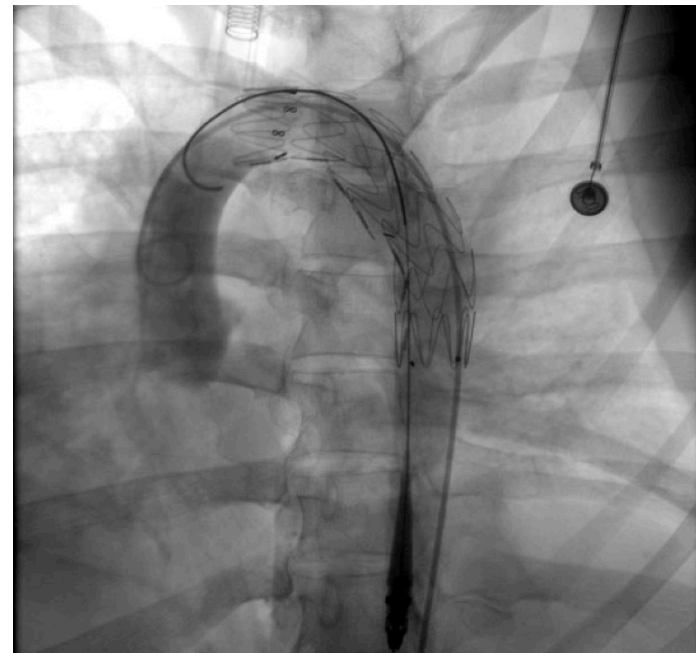
yapıldı. Grade 4 dalak ve grade 4 böbrek yaralanması nedeniyle splenektomi ve sol nefrektomi uygulandı.



Resim 1. Acil torakoabdominal BT görüntüsü. Desenden aortada diseksiyon ve eşlik eden plevral efüzyon.



Resim 2. Acil torakoabdominal BT görüntüsü. Sol böbrekte kapsüler hematoma.



Resim 3. Girişimsel işlem sırasında alınan görüntü. Desenden aortadaki diseksiyonun endovasküler onarımı (TEVAR).

Hastanın acil servise girişi ve kateter laboratuvarına alınması arasında geçen süre 65 dakika sürdü. Hastaya acil servise ilk başvurusu ile tüm bu endovasküler ve cerrahi işlemlerin bitişi arasında geçen 6 saatlik sürede, 9 adet eritrosit süspansiyonu ve 9 adet taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Postoperatif hemoglobin değeri 8.7 g/dl idi. Erken postoperatif dönemde normotansif izleyen ve inotrop destek almayan hasta postoperatif 1. günde ekstübe edildi. Postoperatif 3. gün tüp torakostomisi sonlandırıldı. Postoperatif 4.günde kreatinin değeri 6.28 mg/dl'ye kadar yükselen hasta nefroloji kliniği tarafından değerlendirilerek toplamda 6 kez hemodiyalize alındı. ALT değeri >1752 ve AST değeri >1966 U/L değerlere kadar yükseldi. Batındaki drenler postoperatif 5. günde çekildi. Postoperatif 10. günde yapılan tomografide aortadaki patolojinin tam anlamıyla giderildiği ve herhangi bir leak olmadığı teyit edildi. İlerleyen günlerde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri düzelen hastanın diyaliz ihtiyacı kalmadı. Postoperatif 25. günde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Travmalar kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerden sonra tüm dünyada en sık ölüm nedenlerindedir [1]. Trafik kazaları ise en sık karşılaşılan multitravma sebeplerindedir. Her yıl yaklaşık 1.2 milyon kişi trafik kazaları sonrası hayatını kaybetmektedir [2]. Multitravma hastasına yaklaşım ilk olarak hastanın nakledileceği hastaneye bilgi akışıyla başlamalıdır [3]. Bunun yanında başarılı bir travma tedavisi için en önemli faktör zamanın planlanması ve yönetimidir. Kanamalı bir hastanın travma bölgesinden ameliyathaneye girişi arasında geçen zaman çok kısa tutulmalıdır. Bu süre ile hastanın sürvisi arasında önemli bir ilişki saptanmıştır ve bu süre "şokun altın saati (golden hour of shock)" olarak adlandırılmıştır[4]. Bizim hastamızda bu süre 65 dakika olarak saptanmıştır ve bu süre literatür ile uyumludur [4]. Gelişmiş ülkelerdeki planlı erken teşhis ve tedavi yöntemleri ile mortalite oranları düşürülmeye başlanmıştır [5]. Gelişmekte olan ülkelerde de hastanelerin travma yönetimi konusundaki tecrübeleri multitravma hastalarının sağkalımını arttırmada çok önemli rol oynamaktadır [6]. Travma hastalarının bu hastanelerin acil servislerine getirildikleri ilk andan itibaren başlatılan multidisipliner yaklaşım süreci ile hastanelerin travmaya bağlı

ölüm oranları azaltılabilmektedir [7]. Hastanelerin alt yapısı da böyle anlarda çok önemlidir. Hibrid ameliyathanelerin varlığı, ameliyathane ve acil servis ünitelerinin yakınlığı, klinikler arası iletişim araçları gibi faktörler bu hastalara hızlı müdahale yapılabilmesine imkan sağlar ve kayıplar azaltılabilir. Bunun yanı sıra hastane içi eğitimler ve simülasyonlar ile de hastaneler kendilerini travmaya yaklaşım konusunda geliştirebilir.

Sonuç

Biz bu olgu sunumunda gelişmiş bir travma yönetim protokolü olan hastanemize araç içi trafik kazası sonrası getirilen bir multitravma hastasına multidisipliner yaklaşımın ve deneyimin önemini vurgulamak istedik.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Altunkaya A, Aktunc E, Kutluk AC, Buyukates M, Demircan N, Demir AS, et al. Analysis of 282 patients with thoracic trauma. Turk J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 15: 127-32.
2. Peden M, Scurfield R, Hyder A, Jarawan E, Sleet D, Mohan D, Mathers C. The World report on road traffic injury prevention [Internet]. Geneva; 2004. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241562609.pdf>.
3. Calleja P, Aitken LM, Cooke M. Strategies to Improve Information Transfer for Multitrauma Patients. Clin Nurs Res. 2018; [Epub ahead of print] doi: 10.1177/1054773818788508.
4. Maegele M. Prehospital care for multiple trauma patients in Germany. Chin J Traumatol 2015; 18: 125-34.
5. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, Salkever DS, Scharfstein DO. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med 2006; 354: 366-78
6. Mock C, Joshipura M, Arreola-Risa C, Quansah R. An estimate of the number of lives that could be saved through improvements in trauma care globally. World J Surg 2012; 36: 959-63
7. Mock C, Juillard C, Brundage S, Goosen J, Joshipura M Guidelines for trauma quality improvement programmes. eds. World Health Organization, Geneva; 2009: 104

■ Olgu Sunumu

Dokuzuncu gebelikte siyam ikizi: Genel anestezi altında sezaryenle doğum

Siamese twins at 9th pregnancy: Cesarean delivery under general anesthesia

Berrin GÜNAYDIN*¹, Gamze KILIÇARSLAN¹, Salih TORUK¹, Merih BAYRAM², Gökçen EMMEZ¹, Nil TOKGÖZ³, Ömer KURTIPEK¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Sekiz yaşayan çocuğu olan ve siyam ikizine gebe annenin genel anestezi altında sezaryenle doğumu sunularak, yüksek neonatal fatal prognoz riski nedeniyle gebe takibinin önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: ikiz gebelik; siyam ikizi; yapışık ikiz; sezaryen

ABSTRACT

It was aimed to draw attention to the importance of antenatal follow up because of the high risk of neonatal lethal prognosis by presenting cesarean delivery under general anesthesia in a parturient already having 8 children alive and siamese twin pregnancy.

Keywords: twin pregnancy; conjoined twins; siamese twins; cesarean delivery

Giriş

Siyam ikizi, döllenmiş yumurtanın organ gelişimi başladıktan sonra bölünmesine bağlı tam bir ayrılma olamaması sonucunda gelişir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm gebelikler içinde rastlanma sıklığı 1/50.000-200.000 olarak bildirilmiştir [1]. Hastanemize dış merkezden sevkle başvuran ve oldukça nadir gözlenen monoamniyotik - monokorionik (tek amnion keseli - tek kordonlu) siyam ikizine sahip sekiz çocuklu multipar gebenin genel anestezi altında sezaryenle doğumu sunularak, yüksek neonatal fatal prognoz riski nedeniyle gebe takibinin önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

Otuz-yedi yaşında (G:9, P:7) 8 yaşayan çocuğu olan gebeye dış merkezde 26. gebelik haftasında siyam (yapışık) ikizleri olduğu bildirilerek sevk edilmiştir. Hastanemizde yapılan konsey kararı sonucu mükerrer sezaryen nedeniyle 34. haftada elektif sezaryen planlanmıştır. Gebenin onamı alındıktan sonra aspirasyon profilaksisi ve standart monitörizasyonu takiben genel anestezi hazırlığı yapıldı. Operasyon masası sola çevrildi, idrar sondası takıldı. Üç dakika (dk) %100 oksijenle preoksijenasyonu takiben intravenöz (İV) 40 mg ketamin, 150 mg propofol ve 40 mg rokuronyum ile krikoid bası eşliğinde hızlı seri indüksiyon ile iç çapı

Sorumlu Yazar*:Berrin Günaydın, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: gunaydin@gazi.edu.tr

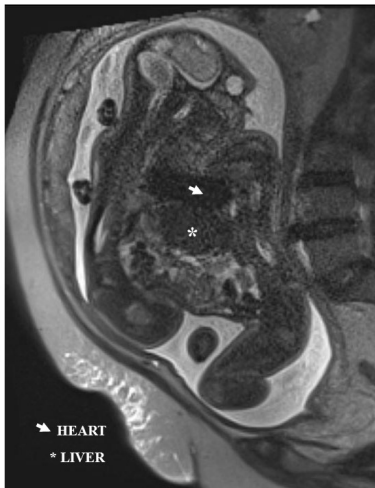
Received: 27.07.2018 accepted: 14.10.2108

Doi: 10.18663/tjcl.448605

7 numara endotrakeal tüp kullanılarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Kaf şişirilip, kapnograf ve bilateral oskültasyonla tüpün yeri doğrulandıktan sonra cerrahi başlatıldı. Anestezi idamesi %1 sevofluran ve O₂-hava karışımı ile sağlandı. Yaklaşık 2 dk sonra göbek kordonu kleplendi ve yapışık ikiz bebekler doğurtularak hazır bekleyen yenidoğan pediatri ekibine teslim edildi. Göğüs kafesi ve abdomenden yapışık olan bebekler erkekti ve hemen entübe edildiler (Resim 1). Önceden yapılmış olan fetal ultrasonda ortak tek bir karaciğer olduğu ve kalplerin ise ayrı olmasına rağmen atriumların damarsal yapı ile bağlı olduğu tomografiyle de doğrulandı (Resim 2). Göbek kordonu kleplendikten sonra peroperatif analjezi idamesi için 0.05-0.2 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve uterus tonusunun sağlanması için 500 mL RL içerisinde 10 IU oksitosin infüzyonu yapıldı.



Resim 1. Yenidoğan yapışık ikizler



Resim 2. Yapışık ikizlerin kalp ve karaciğerini belirten görüntü

Postoperatif bulantı -kusma profilaksisi için 3 mg granisetron İV yapıldı. Postoperatif multimodal analjezi amacıyla 20 mg non-steroid antiinflamatuar ve 1 g parasetamol İV uygulandı. Ayrıca hasta uyandırılmadan önce ultrason eşliğinde %0.25 lik 40 mL bupivakain ile bilateral transversus abdominis plan bloğu yapıldı. Rezidüel kas gevşetici etkisinin antagonizması için İV 2 mg/kg sugammadex uygulanarak hasta sorunsuz ekstübe edildi ve ayılma ünitemizde takip edildi. Annenin taburculuğu postoperatif 13.

günde yapıldı. Ancak yenidoğan yoğun bakımında takip edilen siyam ikizi bebekler postoperatif 45. günde eksitus kabul edildi.

Tartışma

Tek merkez olarak Sao Paulo Üniversitesi'nin 1998-2010 yılları arasında tutulan 12 yıllık kayıtlarında 36 yapışık ikizin obstetrik yönetimine ait deneyimler retrospektif olarak sunulmuştur. Fatal prognoz nedeniyle 30 olgunun cerrahi olarak ayrılmasının mümkün olmadığı belirlenmiştir. Olgulardan 14'ünde vajinal doğum ve 16'sında sezaryenle doğum yapılmıştır. Legal gebelik terminasyonu talep eden 19 olgudan 14'ünde terminasyon gerçekleştirilmiştir [2]. Siyam ikizlerinde yapışıklığın olduğu bölgeye göre embriyolojik sınıflama yapılmıştır. Yapışıklığın en belirgin yeri kranium (kraiopagus), kafa (sefalopagus), göğüs (torakopagus), umbilikal (omfalopagus), lateral (parapagus), popo (pigopagus) kalça (iskiyopagus), omurga (rakipagus) olmasına göre adlandırılmaktadır [3]. Literatürde siyam ikizlerinde yaklaşık olarak %70 oranında torakopagus gözleendiği bildirilmiştir. Kardiyak defektin derecesine göre tip A (kalpler ayrı), tip B (perikardiyal füzyon), tip C (atriyal füzyon) veya tip D (ventriküller füzyon) olarak sınıflandırmaktadır [2]. Bizim olgumuz torakopagus tip A gibi kabul edilse de atriumların damarsal yapıyla füzyonu nedeniyle tip C özelliği de göstermektedir. Dış merkezde 26.gebelik haftasında teşhis konduktan sonra sevkle bize başvurduğunda terminasyon istemi olmadığı için sezaryenle doğurtulan siyam ikizlerine düzletme ameliyatı şansı verilmek istense de yenidoğan yoğun bakımında postoperatif 45. günde kaybedilmiştir.

Yaşayan sağlıklı 8 çocuğu olan bir anne, ülkemizde oldukça çok nadir gözlenen ve hastanemizde bir ilk olan siyam ikizleri genel anestezi altında sezaryenle doğurtulmuştur. Takipsizlik nedeniyle çok geç tanı aldığı için terminasyon yapılamamıştır. Sağlıkla taburcu edilen annenin prognozu iyi olmasına rağmen bebeklerde prognoz fatal seyretmiştir. Sonuç olarak çok kötü neonatal sonuçları olan bu tip nadir gözlenen gebeliklerin olanaksızlıklar nedeniyle erken tespit edilemediği ve antenatal terminasyonunun yapılamadığı durumlarda fetal kardiyak defektin durumuna göre postnatal planlanan yapışıklığı ayırma cerrahisi amacıyla doğum gerçekleştirilebilir. Ancak asıl amaç gerekli takipler ve önlemlerle mümkünse bu noktaya gelmekten kaçınılması yönünde olmalıdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Edmonds LD, Layde PM. Conjoined twins in United States, 1970-1977. Teratology 1982; 25: 301
2. Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Okumura M, Marques MS, Krebs V, Schultz R, Zugaib M. Conjoined twispregnancies:experience with 36 cases from a single center. Perinatal Diagnosis 2011; 31: 1120-25.
3. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. J Pediatr Sy-urg 1996; 31: 941-44.

■ Olgu Sunumu

Erişkin kistik fibrozis: Olgu sunumu

Adult cystic fibrosis: A case report

Eylem YILDIRIM, Yavuz Selim İNTEPE, Bülent ÇİFTÇİ

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

ÖZ

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülatör proteini (KFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşan otozomal resesif ciddi bir hastalıktır. Klasik KF sık solunum yolu enfeksiyonları ve pankreas yetmezliği ile karakterize progresif bir bozukluktur ve çocukluk çağında tanı alır. Hastaların %2'si infertilite, akut veya kronik pankreatit, sinüzit, bronşektazi ve nazal polip bulgularını içeren "non klasik" ya da "atipik" fenotipe sahiptir. Atipik KF semptomları tipik KF ile karşılaştırıldığında genellikle daha hafiftir ve erişkin yaşa kadar bulgu vermeyebilir. Otuz üç yaşında bronşektazi, infertilite ve sinüzit tanısı bulunan erkek hastayı atipik KF'in farklı organ sistemlerini değişen derecelerde etkileyen ve çok çeşitli tablolarla ortaya çıkan bir bozukluk olduğunu hatırlatmak ve tüm uzman hekimlerin pratiğinde akılda bulundurması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunduk.

Anahtar kelimeler: atipik kistik fibrozis; bronşektazi; infertilite; sinüzit

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a severe autosomal recessive disease that is caused by the defect of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene (CFTR). Typical CF is a progressive disorder characterized by frequent respiratory infections and pancreatic insufficiency and is diagnosed in infancy or early childhood. In 2% of patients there is an "non-classic" or "atypical" phenotype which consists of infertility, acute or chronic pancreatitis, sinusitis, bronchiectasia and nasal polyps. The symptoms associated with atypical CF are generally milder when compared to symptoms of typical CF and may not begin until adulthood. We reported a thirty-three years old male patient with bronchiectasis, infertility and sinusitis to mention that atypical CF could be a very diverse disorder affecting different organ systems to varying degrees and should always kept in mind in all specialties' practice.

Keywords: atypical cystic fibrosis; bronchiectasis; infertility; sinusitis

Sorumlu Yazar[®]: Eylem Yıldırım, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE

E-posta: ydreylemyildirim@gmail.com

Received: 02.04.2017 accepted: 11.05.2017

Doi: 10.18663/tjcl.303549

Giriş

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülör proteini (KFTR) genindeki mutasyon sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtım gösteren ölümcül bir hastalıktır [1]. Temel bozukluk ter ve tükürük bezleri, trakeabronşial ağaç, kalın barsak ve pankreasa ait ekzokrin glandlarda anormal sekresyonların oluşumudur. Sıklığının canlı doğumlarda 1/2000-1/3500 olduğu ve beyaz ırkta özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olduğu bildirilmektedir [2]. KF kliniğın ağırlığı, KFTR gen mutasyonunun tipine göre değişir. Ekzokrin bezlerin koyu yapışkan mukus salgılamaları nedeni ile olguların çoğu tekrarlayan veya düzelmeyen akciğer enfeksiyonu, kronik öksürük, tekrarlayan bronşit atakları ve malnutrisyon tabloları ile çocukluk döneminde tanı almaktadır. KF'li hastaların bazılarında KFTR proteini kısmen de olsa görev yapabildiğinden, klinikleri hafiftir. Akciğer tutulumları tipik KF'e göre daha geç başlangıçlı olan, daha çok kronik sinüzit, tekrarlayan pankreatit, fokal biliyer siroz, kolestaz, infertilite veya sıcak intoleransı nedeniyle başvuran bu hastalara "non klasik" ya da "atipik" KF denir [3]. Basit ve ucuz bir yöntem olan ter testi tanıda altın standart yöntemdir. Bazı atipik KF hastalarında ter testi normal veya sınırda saptandığında genetik mutasyon araştırılması önerilmektedir. Daha önce bronşektazi tanısı ile takip ve tedavi edilen hastamızda alta yatan hastalık olarak KF tanısı koyduk. Özellikle genç yaşta olan ve bronşektaziye akciğer dışı patolojilerin eşlik ettiği hastalarda KF'in ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gerektiğini, şüphelenildiği taktirde tanıya ulaşmada ter testi gibi basit ve ucuz bir yöntemin sıklıkla yeterli olduğunu vurgulamak amacıyla olgumuzu sunduk.

Olgu

Otuz üç yaşında, evli erkek hasta öksürük, yeşil renkli balgam çıkarma, nefes darlığı ve ateş yüksekliği yakınmaları ile başvurdu ve enfekte bronşektazi saptanarak servisimize yatırıldı. Çocukluğundan beri sık enfeksiyon geçirme öyküsü bulunan hasta üç yıldır bronşektazi tanısı ile izlenmekteydi. Son bir yıldır kronik solunum yetmezliği gelişmesi nedeni ile uzun süreli oksijen tedavisi başlanmıştı. Son üç ayda üç kez hastaneye yatırılma öyküsü vardı. Sigara hiç kullanmamıştı. Pasif sigara dumanı maruziyeti ile biomass dumanı maruziyeti yoktu. Dört yıldır evli olan hastanın çocuğu bulunmamaktaydı. Yapılan tetkiklerinde azospermi saptanmıştı. Soy geçmişinde özellik olmayan hastanın anne ve babası kuzenlerdi. Yatışında ateş: 38.0 C, tansiyon: 100/60 mmHg, beden kitle indeksi: 23 kg/m² idi. Fizik muayenede dispneik ve soluk görünümdeydi. Ellerde çomak parmak izlendi. Solunum sistemi muayenesinde her iki akciğerde orta ve alt alanlarda inspiratuvar raller mevcuttu. Yatışında eritrosit sedimentasyon hızı 38 mm/h idi. Nazal kanülle 3 litre/dakika ok-

sijen inhalasyonu alırken arteriyel kan gazında pH: 7,36, pCO₂: 46.9 mmHg, pO₂: 71,5mmHg, HCO₃: 26.3, SatürasyonO₂: %92,5 saptandı. Son 1 ay içinde hastanede yatış öyküsü ve balgam kültüründe Pseudomonas aeruginosa üreme öyküsü olan hastaya enfeksiyon hastalıkları tarafından ampirik tedavi olarak meropenem 1 gr 3x1 IV başlandı. Antibiyotik tedavi öncesinde alınan balgam örneği kültüründe Pseudomonas aeruginosa üredi. Çekilen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de her iki üst lobda, sağda orta lobda ve solda lingulada yaygın olan kısmen kistik görünümde bronşiektazi alanları (Resim1), paranasal sinüs bilgisayarlı tomografide ise bilateral maksiller sinüzit izlendi. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ile ayırıcı tanısı için yapılan deri prick testinde aspergillus negatifti. Serum Aspergillus spesifik IgE negatif, total IgE: 500 IU/ml tespit edildi. Önceden bilinen bir pnömoni geçirme öyküsü olmaması, sinüzit bulguları ve infertilite (azospermi) bulguları nedeniyle hastada bronşektazi etiyojide kistik fibrozis araştırıldı. Pilocarbin elektroforez yöntemiyle terde klor konsantrasyonu 85 mEq/lt (0-40 mEq/lt normal; 40-60 mEq/lt şüpheli; 60 mEq/lt ve üzerinde yüksek) ölçüldü. Hastaya kistik fibrozis tanısı konuldu. Kistik fibrozis, bronşektazi ve kronik solunum yetmezliği tanıları olan hastaya enfeksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra konye kararı ile transplantasyon merkezine başvurusu önerildi.



Resim 1: Olgunun YRBT'de üst lob kesitinde bilateral bronşiektazi alanları

Tartışma

KF, yaklaşık 1/25 taşıyıcı sıklığı ve 1/2000-3500 canlı doğum insidansı ile, beyaz ırkta otozomal resesif geçiş gösteren en yaygın hastalıktır [4]. Her etnik grupta görülebildiği ve hastalık insidansının popülasyonlar arasında farklılıklar gösterdiği bildirilse de bu oranlar Avrupa ülkelerinin ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin verileri ile belirlenmiştir. Ülkemizdeki KF oranı ise bilinmemekle birlikte yaygın kanı nadir bir hastalık olduğu yönündedir. Ancak ülkemizde akraba evliliğinin görü-

me sıklığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 verilerine göre %24.1 gibi oldukça yüksek bir orandır [5]. Bu durumun otozomal resesif geçişli bir hastalığın insidansını arttırdığını düşünmek yanlış değildir. Ülkemizde yapılan KF çalışmalarında Erdem ve ark. KF tanılı 41 çocuk hastayı değerlendirdiklerinde anne babanın akraba evliliği oranını %61.1, Uçar ve ark. ise 78 KF tanılı hastada anne babanın akraba evliliği oranını %52.6 saptamıştır [6,7]. KF'in Ocak 2015'ten itibaren yenidoğan tarama testlerine dahil edilmesi ile yakın zamanda toplumumuzdaki insidansının da belirleneceği beklenmektedir. KFTR genindeki en sık mutasyon tipi dünya genelinde %66 sıklıkla rastlanan deltaF508 mutasyonudur. Bu oran Kuzey Avrupa'da %87 iken, Asya'da %28'dir [8]. Ancak deltaF508 dışında KFTR geninin yaklaşık 2000 mutasyonu daha olduğu belirlenmiştir [9]. KFTR genindeki değişik mutasyonlar hastalığın farklı tablolarla ortaya çıkmasına sebep olurlar. Ülkemizde de KF hastalarının gen analizleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Öztürk ve ark.'nın Adana ilindeki KF tanılı 63 hastada yaptığı çalışmada deltaF508 mutasyon oranı %11.9 bulunmuştur [10]. Karakoç ve ark.'nın yanı sıra Onay ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da deltaF508 mutasyonu en sık rastlanan mutasyon olmuş ancak oranları sırasıyla %17 ve %18.6 olarak saptanmıştır [11,12]. Çalışmaların çoğunda deltaF508 mutasyon oranı Avrupa ortalamalarının çok altında görülmekle beraber bazı çalışmalarda benzer oranlar da saptanmıştır [6]. Bu durumda etkili faktörün bölgesel farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Kılınç ve ark.'nın 83 KF hastasında KFTR mutasyonlarını belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada ise popülasyonda 36 değişik KFTR mutasyonu saptanmış ve bu sonuçlarla Türk popülasyonunun bugüne kadar bildirilenlerin içinde en yüksek genetik heterojeniteye sahip olduğu belirtilmiştir [13]. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi nadir mutasyonların toplumumuzda saptanması nedeniyle ülkemizde atipik klinik tablolarla başvuran KF hastalarının sanılandan daha sık olduğunu düşünmekteyiz.

KF'te de KFTR fonksiyonunun bozulması ile sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonu bozulur. Bu iyon dengesizliği hava yolu yüzeyinde dehidratasyon oluşturduğu gibi tuz fazlalığına da yol açar. Sonuçta bronşiyal sistemde siliyer fonksiyonlarda bozulma, mukus stazı ve antibakteriyel proteinler olan beta defensin, lizozim, laktoferrin fonksiyonlarında azalma ile hava yollarında kronik bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık gelişir [14]. KF'de gelişen bu kronik bakteriyel enfeksiyonlar bronş ve akciğer dokusunda destrüksiyon ile bronşektazi oluşumuna neden olur [15]. Multipl organ tutulumu ile prezente olan ve çocukluk çağında tanı alan klasik KF'in aksine erişkin tipi çoğunlukla atipik kliniktedir. Bu hastaların çoğunun pankreas

fonksiyonları yeterlidir ve malabsorbsiyon bulguları yoktur. Genellikle akciğer tutulumları tipik KF'li hastalara göre daha hafif ve geç başlangıçlı olur ve en çok etkilenen organa göre tekrarlayan sinüzit, idiyopatik bronşektazi ya da infertilite nedeniyle incelenmekteyken tanı alırlar [16]. Olgumuzda büyüme-gelişme geriliği izlenmemekteydi ve yaklaşık 30 yaşında ilk kez bronşektazi tanısı almıştı. Bronşektazi tanısı alması öncesinde sinüzit ve infertilite nedeni ile bir çok kez kulak-burun-boğaz ve üroloji kliniklerinde tetkik edilmiş ancak KF araştırılmamıştı. Geç başlangıçlı olması, malnütrisyon bulunmaması, sinüzit, infertilite ve bronşektazi kliniği ile olgumuz atipik KF ile uyumludur. KF'in atipik varyantlarının sıklıkla erişkin yaşta görülmesi ve bronşektazi gelişiminden çok daha önce olan sinüzit, infertilite gibi bulgularla seyredebilmesi nedeniyle hastaların başvuruları göğüs hastalıkları dışı branşlara olabilmektedir. Ülkemizde KFTR'deki genetik heterojenitenin çalışmalarda fazla olduğunun gösterilmesi ve akraba evliliğinin yaygın olması göz önüne alındığında KF'in atipik klinik tablolarının çok daha fazla olduğunu ve tanıda çoğunlukla atlandığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak özellikle genç olan ve infertilite, sinüzit gibi başka organ disfonksiyonlarının da eşlik ettiği bronşektazi hastalarında akraba evliliği sorgulanmalı ve atipik KF tanısı akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalara çok ucuz ve pratik bir tanı testi olan ter testi uygulanmalı, ter testi ile sonuç alınamıyorsa genetik mutasyon araştırması ile tanı kesinleştirilmelidir. KF'in sadece pediatri ve göğüs hastalıkları branşlarını ilgilendiren bir hastalık olmadığı bilinmeli ve özellikle ekzokrin bezlerle ilgilenen diğer branşlarda da farkındalığı artırılmalıdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Parad RB, Comeau AM. Newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 2003; 32: 528-35.
2. Andersen DH, Hodges RH. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62-80
3. Boyle MP. Non classic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin in Pulm Med* 2003; 9: 498-503
4. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Gedder DM, eds. *Cystic fibrosis*. 1st ed. London: Chapman & Hall Medical 1995; 1-13.
5. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008 İleri Analiz Çalışması. www.hips.hacettepe.edu.tr/turkiyede_dogurganlik_ureme_sagligi_yaslilik_160910.pdf

6. Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S. Kistik Fibrozisli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi Turkish J Pediatr Dis 2013; 3: 134-37
7. Uçar Ş, Zorlu P, Polar E. Kistik Fibrozisli Bebeklerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014; 34: 385-95
8. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/resource/Table1.html> erişim tarihi 16.10.2016
9. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> erişim tarihi 16.10.2016
10. Ozturk OG, Kibar F, Karacor EDZ, Cetiner S, Sahin G, Yaman A. Adana İlinde CFTR Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi. Cukurova Med J 2013; 38: 202-8
11. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T, Kut A, Dağlı E. Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları. Turk Pediatr Ars 2002; 37: 19-24.
12. Onay T, Topaloglu O, Zielenski J et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish Cystic fibrosis patients. Identification of three novel mutations (3172 delAC, P10113L and M110281). Hum Genet 1998; 102: 224-30.
13. Kiliç MO, Ninis VN, Dağlı E et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. Am J Med Genet 2002; 113: 250-57.
14. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. J Cyst Fibros 2005; 4: 3-5.
15. Bonfield TL, Konstan MW, Berger M. Altered respiratory epithelial cell cytokine production in cystic fibrosis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 72-78
16. Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis, Fourth Edition editör: Andrew Bush, Diana Bilton, Margaret Hodson p:149

To cite this article: Arslan K, Cesur S, Sevim Ş, Büyükdemirci A, Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S. Kronik alkol kullanımı olan bir hastada kafa travmasını takiben gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjit . Turk J Clin Lab 2018; 4: 357-360.

■ Olgu Sunumu

Kronik alkol kullanımı olan bir hastada kafa travmasını takiben gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjit

Penicillin-resistant pneumococcal meningitis following a head trauma in a chronic alcoholic patient

Kader ARSLAN, Salih CESUR*, Şükran SEVİM, Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ, Çiğdem Ataman HATİPOĞLU, Sami KINIKLI

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

ÖZ

Kronik alkol kullanan bireylerde santral sinir sistemi infeksiyonu bulguları baskılanabilir veya alkol yoksunluk sendromu gibi klinik durumlarla karışabilir. Alkolik hastalarda mikroorganizmalara karşı immun yanıtın etkilenmesi, malnutrisyon ve vitamin eksikliği gibi nedenlerle infeksiyon etkenlerine karşı duyarlılık artar. Bu hastalarda en sık görülen menenjit etkeni *Streptococcus pneumoniae*'dir. Pnömokoklarda penisilin direnci son yıllarda tüm dünyada ve Türkiye'de önemli bir endişe kaynağıdır. Penisiline yüksek düzey dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler (seftriakson, sefotaksim) ve vankomisin kombinasyonu ile birlikte deksametazon tedavisi tercih edilir. Pnömokokal menenjitte tanı ve tedavide gecikme olması durumunda mortalite oranı yüksektir. Bu yazıda, kronik alkol kullanımı öyküsü olan 40 yaşında bir erkek hastada kafa travmasını takiben gelişen, geç tanı konulan ve mortal seyreden penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* menenjitisi sunuldu.

Anahtar kelimeler: Alkolik hasta; kafa travması; menenjit; penisiline dirençli pnömokok

ABSTRACT

Chronic alcohol use may suppress central nervous system infections or interfere with clinical conditions such as alcohol withdrawal syndrome. Sensitivity to infectious agents is increased in alcoholic patients due to the impaired immunological response to microorganisms, malnutrition and vitamin deficiency. The most common meningitis in these patients is *Streptococcus pneumoniae*. Penicillin resistance in pneumococci, is a major source of concern in recent years all over the world and in Turkey. In the treatment of pneumococcal infections, which are highly resistant to penicillin, a combination of third-generation cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime) and vancomycin is applied along with dexamethasone therapy. If there is a delay in the diagnosis and treatment of pneumococcal meningitis, the mortality rate is high. In this article, we present a 40-year-old male patient with chronic alcohol use history who was diagnosed with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis with delayed diagnosis and mortality which was developed after a head trauma.

Keywords: head trauma; meningitis; penicillin-resistant pneumococcus

Sorumlu Yazar[®]: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: scesur89@yahoo.com

Received: 20.09.2018 accepted: 20.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.462004

Giriş

Kronik alkol bağımlısı olan bireylerde en sık görülen menenjit etkenlerinden biri *Streptococcus pneumoniae*'dir. Kronik alkol kullanımı olan hastalarda gelişen menenjitlerde solunum yetmezliği ve nöbetin sık görülmesi, klinik tablonun alkol yoksunluk sendromu ile karışabilmesi nedeniyle tanısı güçtür ve tedaviye yanıt kötüdür. Pnömokoklarda penisiline direnç gelişimi önemli bir sorun olup, penisilin bağlayan proteinlerdeki yapısal değişiklik sonucu gelişir. Penisiline dirençli pnömokok infeksiyonlarının tedavisi güç, mortalite ve morbidite oranı yüksektir.

Bu yazıda alkol kullanımı olan bir hastada kafa travmasını takiben gelişen, tanı konulması geciken ve mortal seyreden penisiline dirençli pnömokok menenjit gelişen 40 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Olgu

Kırk yaşında erkek hasta araç dışı trafik kazası nedeniyle dış merkezde acil servise başvurmuş, bir günlük gözlem sonrası taburcu edilmiş. Ertesi gün bilinç kaybı ve ajitasyon gelişen hasta aynı merkezin kabul etmemesi nedeniyle 48 saat sonra acil servisimize başvurmuş. Anamnezinde kronik alkol kullanımı ve diyabeti olduğu öğrenildi. Ateşi 39°C, nabızı 88/dk, KB 110/70 mmHg, genel durumu orta-kötü, şuuru açık, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlıydı. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski bulguları saptanan hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı pürülandı, mikroskopisinde thoma lamında yoğun lökosit saptandı, Gram boyamasında Gram pozitif kok ve kokobasil görüldü. Beyin omurilik sıvısında protein 1570 mg/L, laktat 19 mmol/L, glikoz 0.4 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri 280 mg/dL, lökosit sayısı 23000/mm³ (%95 nötrofil), sedimentasyon hızı 60 mm/saat (normali 0-20 mm/saat), prokalsitonin 31 µg/L (normali ≤ 0.5 µg/L), CRP:451 mg/L normali 0-5 mg/L idi. Hasta BOS ve kan kültürleri alındıktan sonra menenjit tanısıyla yatırılarak seftriakson 2x2g, vankomisin 2x1g, ampicilin 4x3g ve deksametazon 4x0.15mg/kg başlandı. Deksametazon tedavisi iki gün süreyle uygulandı. BOS ve kan kültürlerinde *S.pneumoniae* üredi. Kan kültürü ve BOS kültüründen izole edilen *S.pneumoniae* suşu Phoenix otomatize sistemiyle (Becton-Dickinson, USA) penisiline dirençli, sefotaksime orta duyarlı, meropenem, kloramfenikole duyarlı olarak saptandı. BOS'dan izole edilen pnömokok suşunun penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri Phoenix otomatize sistemiyle 0,12 µg/ml olarak rapor edildi. Ampicilin kesilerek diğer antibiyotiklere devam edildi. Tedavinin 7. gününde hastanın ateşinin tekrarlaması ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine kontrol LP yapıldı. BOS ksantokromikti, yoğun lökosit görüldü, Gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Aynı gün genel durumu kötüleşen

hasta yoğun bakım ünitesine nakledildi, seftriakson tedavisi kesilerek vankomisin tedavisine meropenem 3x2g eklendi. Bilinci kapanan, solunumu kötüleşen hastanın beyin MR'ında serebrum ve serebellumda yaygın ödem saptandı. Mannitol ve deksametazon başlandı. Glaskow koma skalası 5'e gerileyen hasta entübe edildi. Tedavinin 18. gününde kardiyopulmoner yetmezlik sonucunda hasta kaybedildi.

Tartışma

S.pneumoniae, Gram pozitif, alfa hemolitik, safraya ve optokine duyarlı lanset şeklinde diplokoklardır. Pnömokoklar 5 yaş üzeri ve ileri yaş yetişkinlerde pnömoni ve bakteriyel menenjitin önemli bir etkenidir. Pnömokokal menenjit sıklıkla hematogen yolla gelişir, ancak sinüzit veya orta kulak infeksiyonundan sonra bakterinin direkt yayılımını takiben de gelişebilir. *S.pneumoniae*'ya bağlı bakteriyel menenjit meningokokal menenjit salgınları dışında bakteriyel menenjitin en sık etkenidir [1]. Kronik alkol bağımlısı olan hastalarda hücrel ve humoral immun yanıtların direkt olarak veya dolaylı olarak da karaciğer hastalığı sonucu malnütrisyon ve vitamin eksikliği nedeniyle etkilenmesi nedeniyle bakteriyel infeksiyonlara karşı artmış bir duyarlılık mevcuttur. Toplum kaynaklı menenjite en sık neden olan bakteri *S. pneumoniae* olup komplikasyon gelişme sıklığı ve mortalite oranı fazladır (2). Sunduğumuz olgu kronik alkol kullanımı olan ve 48 saat gecikme ile tanı konulan penisiline dirençli *S. pneumoniae* menenjit olgusu idi ve mortal seyretti. Alkolik hastalarda gelişen pnömokokal infeksiyonların prognozu kötüdür ve mortalite oranı yüksektir [2,3] Leelarasamee ve ark. [4] hastanede yatan ve ciddi seyirli pnömokokal infeksiyonu olan 205 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %51'inde pnömoni, %21'inde akut KOAH alevlenmesi veya bronşiyolit, %15'inde menenjit, %8'inde odak saptanmayan sepsis tanısı koymuşlardır. İlk 7 günlük yatışta mortalite oranını %29 olarak bildirmişlerdir.

Alkolik hastalarda menenjit klinik bulgularının aşırı abartılı olduğu ve mortalite oranının alkolik olmayanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir [3]. Kronik alkol kullanımı olan hastalarda gelişen menenjitlerde solunum yetmezliği gibi sistemik komplikasyonların ve nöbetin sık görülmesi, klinik tablonun alkol yoksunluk sendromu ile karışabilmesi nedeniyle klinik yanıtın kötü olduğu rapor edilmiştir [2]. Sunduğumuz olguda ajitasyon ve bilinç kaybı başvurduğu dış merkezde kronik alkol kullanımıyla ilişkilendirilmiş olabilir. Bu nedenle de menenjit tanısının akla gelmemiş olması tanıda gecikmeye neden olmuş olabilir.

Weisfelt M ve ark.[5] kültürle doğrulanmış bakteriyel menenjit gelişen 671 hastadaki bakteriyel menenjit epizodlarını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların 27'sinde (%4) alkol bağımlılığı bildirmişlerdir. Çalışmada alkolik hastalarda alkolik olmayanlara göre yüksek oranda altta yatan pnömoni varlığı

(alkolik olanlarda %41, olmayanlarda %11) saptanmıştır. Alkolik hastalarda en sık bakteriyel menenjit etkenleri; *S. pneumoniae* (%70), *Listeria monocytogenes* (19%), *Neisseria meningitidis* (%4) olarak bildirilmiştir. Alkolik hasta grubunda klinik seyir esnasında komplikasyon gelişme sıklığının alkolik olmayanlardan daha fazla olduğu ve sıklıkla da kardiyak ve solunum yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Sunduğumuz olgu da tedavinin 18.gününde kardiyopulmoner yetmezlik sonucunda kaybedilmiştir.

Hollanda'da veen KEB ve ark.[2] 88 alkolik hastada yaptıkları çalışmada semptomların başlangıç süresini 40 hastada (%56) 24 saatten uzun olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ateş olguların %74'ünde, başağrısı %64'ünde, ense sertliği %59'unda, fokal nörolojik defisit %32'sinde, septik şok bulguları %31'inde, kraniyal sinir paralizisi ise %11'inde saptanmıştır. Beyin görüntüleme incelemelerinde; olguların %31'inde anormal bulgu saptanırken, %23 olguda otit veya sinüzit saptanmıştır. Olguların tümünde BOS lökosit sayısı artmış (ortalaması 1765 hücre), BOS proteini artmış, BOS glukozu düşük saptanmıştır. Olgularda BOS kültüründen en sık izole edilen bakteriler; 67 olguda (%76) *S. pneumoniae*, 7 olguda (%8) *L. monocytogenes*, 5 olguda (%6) *N. meningitidis*, diğer olgularda ise *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve diğer bakteriler olarak rapor edilmiştir. Olguların başlangıç başvurusunda solunum yetmezliği, endokardit ve pnömoni sıklığı alkolik olmayan hastalara oranla yüksek oranda saptanmıştır. Alkolik hastalarda mortalite oranı %58 oranında saptanırken, alkolik olmayan kohort grubunda %34 olarak bildirilmiştir. Sunduğumuz olguda muhtemelen alkole bağlı olarak klinik semptomların baskılanması sonucu, hastada alkole ilişkili klinik durumlar düşünülmüş, bu nedenle tanı ve tedavisi gecikmiş ve hasta mortal seyretmiştir.

Pnömonokokal menenjit hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur, bu nedenle acil tanı konulması ve tedavi edilmesi gerekir. Pnömonokoklarda bildirilen penisilin direnci önemli bir endişe nedenidir [6].

Pnömonokoklarda penisilin direnci penisilin bağlayan proteinlerde genetik yapısal değişiklik sonucu ortaya çıkar [1,7].

İnvaziv pnömonokokal hastalıklar (pnömoni, menenjit, sepsis vb.) iyi tedavilere rağmen hızla mortal seyreder. Gelişmiş ülkelerde pnömonokokal menenjitli hastalarda mortalite oranı %20 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu enfeksiyon hastane koşullarında bile %50 mortal seyreder [8].

Vergheze ve ark. [6] pnömonokok menenjiti olan hastalardan izole edilen pnömonokok suşlarında penisilin direncini %44, sefotaksim direncini ise %15 olarak bildirmişlerdir. Sunduğumuz olguda da BOS kültüründen penisiline yüksek dirençli (MİK: 0,12 µg/ml) *S. pneumoniae* izole edilmiştir

Erdem ve ark.[9] pnömonokok menenjiti olan toplam 306 hasta-

da yaptıkları çalışmada 246 (%79) izolat penisiline duyarlı, 38 (%12) izolat penisiline dirençli, 22 (%7) izolat ise oksasiline dirençli saptanmıştır. Çalışmada seftriaksonun penisiline dirençli pnömonokoklardan ötürü tek başına pnömonokokal menenjitte yeterli olmadığı, kritik hastalar ve 50 yaş üzerinde olmanın mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Toplum kaynaklı menenjit olgularında yapılan bir prospektif çalışmada 1412 bakteriyel menenjit epizodunun 1017'sinin (%72) pnömonokoklara bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, istenmeyen sonuçlarla ilgili belirleyiciler; ileri yaş, otit veya sinüzit olmaması, alkolizm, taşikardi, Glaskow koma skorunun düşük olması, kraniyal sinir paralizisi, BOS'da hücre sayısının 1000/µL altında olması, pozitif kan kültürü, yüksek CRP seviyesi olarak rapor edilmiştir. Tedaviye deksametazon eklenmesinin kalıcı iyi yanıt elde edilmesiyle ilişkili olduğu da saptanmıştır [10]. Sunduğumuz olguda kötü klinik yanıtla ilişkili olarak alkolizm varlığı, kan kültürü pozitifliği ve CRP yüksekliği mevcuttu.

Penisiline orta duyarlı veya dirençli suşların neden olduğu olası veya kesin pnömonokokal menenjitli olguların tedavisinde duyarlılık sonuçları çıkana kadar üçüncü kuşak sefalosporinlerin (seftriakson, sefotaksim) vankomisinle kombinasyonu önerilir [11].

Sunduğumuz olguda penisiline direnç bildirilmesi nedeniyle vankomisin tedavisine devam edildi. Ayrıca hastaya başlangıçtan itibaren deksametazon tedavisi de verildi.

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (CLSI) BOS'tan elde edilen izolatlar için, parenteral kullanılan penisilin MİK direnç sınır değeri $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ olarak değişmiştir. BOS dışındaki izolatlar için penisilin MİK değerleri, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ olduğunda penisiline dirençli pnömonokok, $4 \mu\text{g/ml}$ olduğunda penisiline orta duyarlı pnömonokok ve $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ olduğunda penisiline duyarlı pnömonokok olarak değerlendirilmektedir [12]. Sunduğumuz olguda BOS'dan izole edilen *S.pneumoniae* izolatında MİK değeri $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlendiğinden olgumuz penisiline dirençli pnömonokok menenjiti olarak değerlendirildi. Bu nedenle ampirik olarak başlanan vankomisin tedavisine devam edildi.

Taşova ve ark. [13] 29 yaşında kadın hastada çok ilaca dirençli pnömonokok menenjiti bildirmişlerdir. Hastadan izole edilen pnömonokok suşunun otomatize sistemle belirlenen penisilin ve seftriakson duyarlılıkları sırasıyla; $2 \mu\text{g/ml}$ ve $0,5 \mu\text{g/ml}$ olarak bildirilmiştir. Seftriakson tedavisinin 6. gününde ateş ve konfüzyonu gelişen hastada LP yapılmış, BOS'da 640 hücre/mm³ (%75 polimorfo nükleer lökosit) olması üzerine tedaviye vankomisin eklenmiştir. Vankomisin tedavisinden sonra ateşi düşen ve genel durumu düzelen hastanın tedavisi 14 güne tamamlanmıştır. Sunduğumuz hastada başlangıçta penisiline dirençli pnömonokokların da etken olabileceği düşünülerek ampirik tedavide van-

komisin kullanıldı. Hastanın kliniğimize gelene kadar gecikmesi, muhtemel menenjit semptomlarının alkol kullanımı nedeniyle akla gelmemesi hastada tanıda gecikmeye neden olmuştur. Sonuç olarak, penisilin dirençli pnömokok riski olan hastalarda menenjit tanısı konulduğunda ampirik olarak vankomisin tedavisinin de başlanması önerilmektedir. Erken vankomisin tedavisine rağmen hastanın kaybedilmesi tanı-tedavide gecikme, alkol kullanımı ve kafa travması gibi komorbid durumlara bağlanmıştır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Edward N. Janoff and Daniel M. Musher. Streptococcus pneumoniae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, 2015; 2310-2327.e5.
2. Van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in alcoholic patients: A population-based prospective study. J Infect 2017; 74 : 352-57.
3. Kim AC, Epstein ME, Goyal PG, Doan TL. Infections in Alcoholic Liver Disease. Clin Liver Dis 2012; 16: 783-803.
4. Leelarasamee A, Dhiraputra C, Hunnangkul S. Severe pneumococcal infection at a Thai hospital. Int J Infect Dis 1999; 3: 147-52.
5. Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients. PLoS One 2010; 5: 9102.
6. Verghese VP, Veeraraghavan B, Jayaraman R, Varghese R, Neeravi A, Jayaraman Y, Thomas K, Mehendale SM. Increasing incidence of penicillin- and cefotaxime-resistant Streptococcus pneumoniae causing meningitis in India: Time for revision of treatment guidelines? Indian J Med Microbiol 2017; 35: 228-36.
7. Cherazard R, Epstein M, Doan TL, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant Streptococcus pneumoniae: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. Am J Ther 2017 ; 24: 361-69.
8. Muley VA, Ghadage DP, Yadav GE, Bhore AV. Study of Invasive Pneumococcal Infection in Adults with Reference to Penicillin Resistance. J Lab Physicians 2017 ; 9: 31-35.
9. Erdem H, Elaldi N, Öztoprak N et al. Mortality indicators in pneumococcal meningitis: therapeutic implications. Int J Infect Dis 2014 ; 19: 13-19.
10. Bijlsma M, Matthijs C Brouwer, E et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2016; 16: 339-47.
11. Hameed N, Tunkel AR. Treatment of drug-resistant pneumococcal meningitis. Curr Infect Dis Rep 2010 ; 12: 274-81.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th Informational Supplement, 2010, M100-S20. CLSI, Wayne, PA.
13. Taşova Y, Saltoğlu N, Dündar İH. Çok ilaca dirençli pnömokokal menenjit: bir olgu sunumu. Flora Dergisi 1998; 3: 134-39.



Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Amaç ve kapsam: "Turkish Journal of Clinics and Laboratory", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş. ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkan bir bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılarını yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri [dergipark](http://dergipark.gov.tr/tjcl) üzerinden <http://dergipark.gov.tr/tjcl> yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://dergipark.gov.tr/tjcl> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, [Dergipark](http://dergipark.gov.tr) ta yer alan Turkish Journal of Clinics and Laboratory linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmelidir (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunmaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş, Olgu sunumu, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.



Etik kurallar: Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Turkish Journal of Clinics and Laboratory gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

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

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunularında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilcek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19. Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayınlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

a. Deneyle ilgili konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;

b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi

c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmede olmadığını beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimleri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı

2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması

3. Raporun yazılması

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)

2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası)

3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)

4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.

5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.

Özel
Ortađođu Hastanesi



Sevgiyle, Bilgiyle, Güvenle...