

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Haziran 2019, Cilt:10 Sayı:2





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
Haziran 2019, Cilt: 10, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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



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

- Seçkin atletlerde tam kan viskozitesi ve sol ventrikül geometrisi: Atlet kalbi üzerine bir çalışma.....136**
Whole blood viscosity and left ventricle geometry in elite athletes: A study on athlete's heart
Serkan DUYULER
- Erişkin hastalarda kardiyopulmoner-bypass sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında.....142**
neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve sistatin C'nin önemi
Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in early diagnosis of cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury in adult patients
Okan YILDIZ, Selim ÇAPÇI, Ahmet ÜNLÜ, Baran ŞİMŞEK, İlhan PAŞAOĞLU
- A retrospective study of influenza rapid antigen test positivity with drug prescribing and clinical symptoms.....149**
Influenza hızlı antijen test pozitifliğinin ilaç reçetelendirilmesi ve klinik belirtiler açısından değerlendirilmesi üzerine retrospektif çalışma
Derya Bayirli TURAN, Defne GUMUS, Fatma Kalayci YUKSEK, Tuba KURUOĞLU, Ayca PAMUKCU, Kivanc SEREFHANOĞLU
- Age and gender related tooth loss and partial edentulism among the adulthoods.....156**
Yetişkin bireylerde yaş ve cinsiyet ile ilişkili diş kaybı ve parsiyel dişsizlik
Perihan OYAR, Caner OZTURK, Gulsen CAN, Pinar ALTINCI, Derya ERSEL
- Bir devlet hastanesi acil servisinde kırık tanısı alan hastaların değerlendirilmesi.....163**
Evaluation of patients diagnosed with fracture in an emergency department of a public hospital
Çağdaş PAMUK
- D vitamini testinin akılcı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi?.....168**
Rational use of vitamin D test: Is it a test? Or treatment?
Huri Seval ÇAKMAK, Yunus Nadi YÜKSEK, Tanju TÜTÜNCÜ, Emine Özer KÜÇÜK, Turan TURHAN, Dilek BERKER, Rabia KAHVECİ
- Diagnostic value of biplanar ultrasonographic assessment in detecting degenerative changes in179**
femoral articular cartilage
Biplanar ultrasonografik incelemenin femoral artiküler kırıldaktaki dejeneratif değişiklikleri saptamadaki tanı değeri
Meltem OZDEMİR, Rasime Pelin KAVAK
- Farklı desensitizerlerin dentin tübüllerine etkisinin incelenmesi: in vitro taramalı elektron mikroskop analizi.....184**
Evaluation of the effect of different desensitizers on dentin tubules: An in vitro scanning electron microscopy analysis
Çiçe NAZIM, İbrahim Levent TANER
- Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fruktoz tüketiminin değerlendirilmesi.....190**
Evaluation of fructose consumption in individuals with non-alcoholic fatty liver disease
Aliye KUYUMCU, Tuğrul PÜRNAK, Emine Akal YILDIZ
- Possible predictive markers to make a decision for surgical intervention in discography.....197**
Radyolojik görüntülerle klinik semptomları uyumlu olmayan lomber disk hernisi hastalarında diskografi uygulaması
Mustafa OGDEN, Ulas YUKSEL, Suleyman AKKAYA, İbrahim Umur BULUT, Bulent BAKAR, Mehmet Faik OZVEREN
- The effects of insulin and glucose on growth and expression of mar regulon in E. coli209**
İnsulin ve glukozun E. coli'de üreme ve mar regulonunun ekspresyonu üzerine etkisi
Defne GUMUS, Fatma Kalayci YUKSEK, Gulsen UZ, Asli BAYRAKTAR, Pinar KOSEOĞLU, Yagmur OFLUOĞLU, Benay DAYLAN, Mine KUCUKER
- Laparoskopi veya laparotomi ile histerektomi uygulanan hastaların postoperatif vajinal uzunluk ve.....217**
kaf hematomu yönünden karşılaştırılması
Comparison of postoperative vaginal length and cuff hematoma in patients undergoing hysterectomy by laparoscopy or laparotomy
Erkan ŞİMŞEK, Pınar KADİROĞULLARI, Kerem Doğa SEÇKİN, Onur KARAASLAN, Hüseyin KIYAK, Gökhan YILDIRIM

INDEX

İÇİNDEKİLER

- Oküler yüzey hastalıklarında amniyon membran transplantasyonu endikasyonları ve sonuçları.....223**
Indications and outcomes of amnion membrane transplantation in ocular surface diseases
Nesrin Büyüktortop GÖKÇINAR, Tevfik OĞUREL, Erhan YUMUŞAK, Zafer ONARAN
- Fournier gangreninde mortaliteyi öngörmeye skorlama sistemlerinin değerlendirilmesi.....230**
Evaluation of scoring systems in predicting mortality in Fournier gangrene
Sadettin ER, Ramazan TOPÇU, Deniz TİKİCİ, Sabri ÖZDEN, Mesut TEZ
- Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki235**
bilgi düzeyinin değerlendirilmesi
Assessment of knowledge levels of health care professionals working at intensive care units about infection control measures
Reyhan ÖZTÜRK, Salih CESUR, Esmâ Meltem ŞİMŞEK, Süha ŞEN, Laser SANAL
- Çocukluk çağı glob yaralanmalarının epidemiyolojisi.....242**
Epidemiology of childhood globe injuries
Tevfik OĞUREL, Reyhan OĞUREL, Zafer ONARAN, Nurgül ÖRNEK, Erhan YUMUŞAK, Yaşar ÖLMEZ
- Çocuk ve adolesanlarda vücut kitle indeksi ortalama trombosit hacmini etkiler mi?.....247**
Does body mass index affect mean platelet volume in childhood and adolescence?
Neslihan KARAKURT, Havva Nur PELTEK KENDİRCİ
- Bruksizm teşhis ve tedavisi üzerine güncel yaklaşımlar: Derleme.....251**
Current approaches to diagnosis and treatment of bruxism: A review
Merve Erdoğan ÖZGÜR, Özge ARİFAĞAOĞLU, Didem KARABEKMEZ
- Importance of human umbilical vein endothelial cells in experimental cardiovascular studies.....259**
Deneysel kardiyovasküler çalışmalarda insan umbilikal ven endotel hücrelerinin önemi
Esin AKBAY
- Addison hastalığı ile renal tüberküloz birlikteliği.....262**
Renal tuberculosis with Addison's disease
Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Salih Cesur, Cemal Bulut, Emine Ergün, Sami Kınıklı, Taliha Karakök, Serap Yağcı, Ali Pekcan Demiröz
- Does a four-days leg pain require a surgery under cardiopulmonary bypass in a 28-years-old person?.....265**
Acute type A aortic dissection in a young patient
28 yaşında bir bireyde dört gündür devam eden bacak ağrısı kardiyopulmoner bypass altında bir cerrahi gerektirir mi?
Genç bir hastada akut tip A aort diseksiyonu
Ata Niyazi Ecevit, Hakan Comaklı, Orhan Eren Gunertem
- Metal head fatigue fracture and coin like metal corpora libera in two cases. Is the reason -3 size head usage?.....268**
İki Olguda Metal Baş Yorgunluk Kırığı ve para benzeri metal serbest cisim: neden -3 Baş Kullanımı mı?
Ali UTKAN, Husamettin ÇAKICI, Abdulrahim DUNDAR, Bulent ÖZKURT
- Ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonlarının rezin infiltrasyon tekniği ile tedavisi: olgu sunumu.....272**
Management of post-orthodontic white spot lesions with resin infiltration technique: case report
Nur Burcu Ulusoy

■ Orjinal Makale

Seçkin atletlerde tam kan viskozitesi ve sol ventrikül geometrisi: Atlet kalbi üzerine bir çalışma

Whole blood viscosity and left ventricle geometry in elite athletes: A study on athlete's heart

Serkan DUYULER* 

Acıbadem Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada, bir grup seçkin sporcudaki tam kan viskozitesi ile sol ventrikül yeniden şekillenme arasında olası ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma seçkin atletlerin (65 futbolcu, 12 basketbolcu) katılımı ile gerçekleştirildi. Sol ventrikül kütlesi, transtorasik ekokardiyografi ile hesaplandı. Tam kan viskozitesinin hesaplanması hematokriti ve toplam plazma protein konsantrasyonunu kullanan formüller aracılığıyla hem yüksek kesme hızı (HSR= 208/s) hem de düşük kesme hızında (LSR= 0.5/s) gerçekleştirildi. Sol ventrikül kütle indeksi 115 g/m² üzeri olması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlandı, Katılımcıların tam kan viskoziteleri ve klinik özellikleri sol ventrikül hipertrofisi olup olmamasına göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 24 sporcuda sol ventrikül hipertrofisi mevcut idi. Tam kan viskozitesi hem yüksek kesme hızında (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için HSR tam kan viskozitesi=17,4±0,89 cP karşı hipertrofi olan grup HSR tam kan viskozitesi= 17,95±0,78 cP; p= 0,011), hem de düşük kesme hızında (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için HSR tam kan viskozitesi=63,7±18,9 cP karşı hipertrofi olan grup LSR tam kan viskozitesi= 76,36±16,35 cP; p=0,006) sol ventrikül hipertrofisi olan sporcu grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde tam kan viskozitesi düşük ve yüksek kesme değerleri için ayrı ayrı ayrı modellere alındı. Tam kan viskozitesi hem düşük kesme hızında (OR=1,057, %95 CI: 1,017-1,098; p=0,005), hem de yüksek kesme hızında (OR=2,885, %95 CI: 1,319-6,313; p=0,008) sol ventrikül hipertrofisi ile ilişki bulundu.

Sonuç: Seçkin sporcularda gözlenen sol ventrikül hipertrofisinde tam kan viskozitesinin muhtemel bir rolü olabilir.

Anahtar kelimeler: sporcu; sol ventrikül hipertrofisi; kan viskozitesi

Sorumlu Yazar*: Dr Serkan Duyuler, Acıbadem Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: serkanduyuler@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-9240-9158

Received 01.02.2019 accepted 05.02.2019

Doi: 10.18663/tjcl.520967

Abstract

Aim: In this study, the relationship between whole blood viscosity and left ventricular remodeling in a group of elite athletes was evaluated.

Material and Methods: This study was carried out with the participation of elite athletes (65 footballers, 12 basketball players). Left ventricular mass was calculated by transthoracic echocardiography. The calculation of the whole blood viscosity was performed by using both the high shear rate (HSR = 208/s) and the lower shear rate (LSR = 0.5/s) through the formulas using hematocrit and total plasma protein concentration. Left ventricular mass index above 115 g/m² was defined as left ventricular hypertrophy. The whole blood viscosities and clinical features of the participants were compared according to the presence of left ventricular hypertrophy.

Results: Left ventricular hypertrophy was present in 24 athletes. Left ventricular hypertrophy was present in 24 athletes. Whole blood viscosity at both high shear rate (HSR whole blood viscosity for the group without left ventricular hypertrophy = 17.4 ± 0.89 cP, vs HSR whole blood viscosity for the group with hypertrophy = 17.95 ± 0.78 cP; p = 0.011), LSR whole blood viscosity for group without left ventricular hypertrophy = 63.7 ± 18.9 cP vs LSR whole blood viscosity for the group with hypertrophy = 76.36 ± 16.35 cP; p = 0.006) left ventricular hypertrophy was significantly higher in the group of athletes. In multivariate logistic regression analysis, whole blood viscosity was taken to separate models for low and high shear rates. Whole blood viscosity at the low shear rate (OR=1.057, 95% CI: 1.017-1.098; p=0.005), as well as at the high shear rate (OR=2.885, 95% CI: 1.319-6.313; p=0.008) was significantly associated with left ventricular hypertrophy.

Conclusion: Whole blood viscosity may have a possible role in left ventricular hypertrophy observed in elite athletes.

Keywords: athlete; left ventricular hypertrophy; blood viscosity

Giriş

Kan viskozitesi dolaşımdaki kanın Newtonian olmayan reolojisinin verim stresiyle (Yield stress) birlikte iki belirleyicisinden biridir ve toplam çevresel direnç üzerinde doğrudan bir etkisi vardır [1]. Klasik risk faktörlerinin yanı sıra kan viskozitesi, belli başlı kardiyovasküler hastalıkların patolojisinde ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynamaktadır, ancak mevcut klinik uygulamada genellikle az ilgi görmektedir [2]. Öte yandan, tam kan viskozitesi ile hipertansiyona bağlı sol ventriküler yeniden modelleme arasındaki patolojik bağlantı üzerine yapılan çalışmalar, hipertansif sol ventrikül hipertrofinin reolojik anormalliklerle kan basıncı seviyesinden daha sıkı ilişkili olduğunu göstermiştir [3, 4].

Yeterli süre ve yoğunlukta tekrarlanan egzersiz artan duvar stresini dengelemek için kardiyak geometride değişikliğe neden olabilir. Dayanıklılık egzersizinin eksantrik sol ventrikül hipertrofisine neden olabileceği ve statik egzersizin kardiyak geometriyi konsantrik bir biçimde değiştirebileceği hipotezi ileri sürülmüştür [5]. Bununla birlikte, bu hipotez, farklı spor dalları arasındaki örtüşmelerin varlığı ve özgün bir spor dalında veya hatta benzer eğitim programını uygulayan aynı ekipteki farklı atletlerde uyum biçimindeki bütünlük eksikliğinden

dolayı sorgulanabilir ve bu durum sol ventriküler yeniden biçimlenmeyi teşvik eden muhtemel faktörlerin daha fazla değerlendirilmesi gerektirir [6]. Bu çalışmada, bir grup seçkin sporcudaki tam kan viskozitesi ile sol ventriküler yeniden şekillenme arasında olası bir ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma katılımcıları ve tasarımı

Bu çalışma kesitsel gözlemsel olarak tasarlandı ve A. A. Hastanesinde, rutin sezon öncesi sağlık kontrolü için başvuran ulusal futbol ve basketbol ligi takımlarında aktif olarak spor yapan seçkin atletlerin katılımı ile gerçekleştirildi. 2016 ve 2017 yılları arasında düzenli mevsimsel kontrol muayenesi için başvuran ortalama yaşları 24,9±4,2 olan 77 erkek genç rekabetçi atletin (65 futbolcu, 12 basketbolcu) kayıtları incelendi. Tüm sporcular günde bir veya iki kez haftanın en az 6 günü boyunca antrenman programları uygulayan aktif olarak lisanslı profesyonel oyunculardı. Tüm katılımcılara antropometrik ölçümler (ağırlık, boy, vücut yüzey alanı) ve ardından da ayrıntılı bir tıbbi muayene uygulandı. Vücut yüzey alanı, Mosteller formülü7 kullanarak boy ve ağırlık temelinde hesaplandı. Katılımcıların transtorasik ekokardiyografi muayeneleri yapıldı. Biyokimyasal analizler, standart laboratuvar protokollerine göre



gerçekleştirildi. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertrofik kardiyomiyopati, senkop, karaciğer veya böbrek yetmezliği, paraproteinemi, akut kan kaybı veya cerrahi, kalıtsal anemi veya kan diskrazisi gibi bir kişisel geçmiş olan sporcuların hiçbiri çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, A. Üniversitesi Etik Kurulunca onaylandı (onay numarası: 2017-17 / 5) ve tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Ekokardiyografik İnceleme

Transtoraksal ekokardiyografi değerlendirmesi ticari olarak elde edilebilen bir cihaz (Vivid 7 pro, GE Vingmed, Horten, Norway) ile yapıldı. Katılımcıların transtoraksal ekokardiyografik değerlendirmesi mevcut uygulama kılavuzlarına uygun olarak yapıldı [8,9]. Sol ventrikül ve duvarlarının lineer iç ölçümleri, parasternal uzun eksenli görünümde, eğik ölçümlerden kaçınmak için özel dikkat göstererek iki boyutlu ekokardiyografi kullanarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kütlesi, Devereux formülü kullanılarak hesaplandı [10]. Daha sonrasında sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına göre indekslendi. Sol ventrikül kütle indeksi 115 g/m² üzeri olması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlandı. Göreceli duvar kalınlığı (Relative Wall thickness), sol ventrikül arka duvar kalınlığının 2 katının sol ventrikül diyastol sonu iç çapına bölünmesiyle bulundu. Eğer hipertrofi mevcutsa, göreceli duvar kalınlığı 0,42 üzeri ise konsantrik hipertrofi, altında ise egzantrik hipertrofi olarak değerlendirildi. Eğer hipertrofi yoksa göreceli duvar kalınlığı 0,42 üzeri ise konsantrik remodelling olarak değerlendirildi, 0,42 ve altında ise normal ventrikül geometrisi olarak değerlendirildi.

Tam kan viskozitesi

Tam kan viskozitesinin hesaplanması hematokriti ve toplam plazma protein konsantrasyonunu kullanan önceden onaylanmış formüller aracılığıyla hem yüksek kesme hızı (High Shear Rate, HSR = 208 / s) hem de düşük kesme hızında (Low Shear Rate, LSR = 0,5 / s) gerçekleştirildi. HSR (208 / s) için tam kan viskozitesi formülü aşağıdaki gibidir: $(0,12 \times \text{hematokrit}) + 0,17$ (total protein - 2,07) ve LSR (0,5 / s) için tam kan viskozitesi: $(1,89 \times \text{hematokrit}) + 3,76$ (total protein - 78,42). Burada hematokrit % cinsinden, total protein konsantrasyonu g / L cinsinden ve tam kan viskozitesi santifiyoz cinsinden (cP) alınmıştır [11-13].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (sürüm 21.0; SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum değer) şeklinde, kategorik değişkenler ise katılımcı sayısı ve yüzdeler olarak bildirildi. Sürekli değişken verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Ayrıca normal dağılım durumunda homojenlik değerlendirmesi Levine testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler parametrik varsayımları karşılamaması durumunda t testi ile karşılamaması durumunda Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sol ventrikül kütle indeksi için yapılan korelasyon analizinde Pearson veya Spearman korelasyon testleri uygulandı. Sol ventrikül hipertrofisi için yapılan çoklu değişkenli analizde lojistik regresyon kullanıldı. Tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 77 sporcu dahil edilmiştir. Sporcular sol ventrikül kütle indekslerinin 115 gr/m² ve üzeri olması sol ventrikül hipertrofisi olarak değerlendirildi. Ayrıca sporcular rölatif duvar kalınlığı indeksine ve sol ventrikül hipertrofisi bulunmasına göre tekrar sınıflandırıldığında 23 sporcuda normal sol ventrikül geometrisi var iken 5 sporcuda egzantrik hipertrofi, 30 sporcuda konsantrik yeniden şekillenme ile 19 sporcuda da konsantrik hipertrofi mevcuttu. Katılımcılar sol ventrikül hipertrofisi bulunmasına göre iki gruba ayrıldı. Buna göre 24 sporcuda sol ventrikül hipertrofisi mevcut iken 53 sporcuda sol ventrikül hipertrofisi yok idi. Bazal demografik, klinik ve antropometrik verilerin bu iki gruba göre karşılaştırması Tablo 1. de verilmiştir. Katılımcıların sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grupları arasında yaş, boy, kilo ve vücut yüzey alanları arasında istatistiksel bir fark yoktu. Tam kan sayımı parametrelerinden lökosit sayısı, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayıları her iki grupta da benzerdi. Ürik asit ve kreatinin düzeyleri sol ventrikül hipertrofisi bulunan ve bulunmayan gruplarda istatistiksel fark göstermedi. Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini içeren lipid parametreleri sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan grupta benzerdi. Gruplar arasında homosistein düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Ancak total protein düzeyleri sol ventrikül hipertrofisi olan grupta daha fazla (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için total protein=72,7 \pm 4,5 g/l karşın hipertrofi olan grup total protein=76,2 \pm 3,8 g/l; $p=0,001$) iken albumin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için albumin=44,9 \pm 3,1 g/l karşın hipertrofi olan grup albumin= 43,8 \pm 3,2 g/l; $p=0,135$). Tam kan viskozitesi hem yüksek kesme hızında (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için HSR tam kan viskozitesi=17,4 \pm 0,89 cP karşın hipertrofi olan

grup HSR tam kan viskozitesi= 17,95±0,78 cP; p=0,011), hem de düşük kesme hızında (sol ventrikül hipertrofisi olmayan grup için LSR tam kan viskozitesi=63,7±18,9 cP karşın hipertrofi olan grup LSR tam kan viskozitesi= 76,36±16,35 cP; p=0,006) sol ventrikül hipertrofisi olan sporcu grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Yapılan korelasyon analizinde tam kan viskozitesinin düşük ve yüksek kesme değerleri için Sol ventrikül kitle indeksi ile

anlamlı şekilde korele izlendi (LSR tam kan viskozitesi r=0,378; p=0,001 ve HSR tam kan viskozitesi r=0,371; p=0,001) Tablo 2. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde tam kan viskozitesi düşük ve yüksek kesme değerleri için ayrı ayrı modellere alındı, Tablo 3. Tam kan viskozitesi hem düşük kesme hızında (OR=1,057, %95 CI: 1,017-1,098; p=0,005), hem de yüksek kesme hızında (OR=2,885, %95 CI: 1,319-6,313; p=0,008) sol ventrikül hipertrofisi ile ilişki bulundu.

Tablo 1. Sol ventrikül kütle indeksine grupların klinik, antropometrik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri

	Sol ventrikül kütle indeksi≤115 gr/m ² (n=24)	Sol ventrikül kütle indeksi>115 gr/m ² (n=53)	p
Yaş, yıl	24,8±4,1	25,0±4,7	0,814
Boy, cm	182[168-211]	181 [167-201]	0,271
Ağırlık, kg	75,5[65-125]	73 [62-102]	0,213
Vücut yüzey alanı, m ²	1,96 [1,75-2,71]	1,92 [1,70-2,39]	0,224
Beyaz küre sayısı, x10 ³ /µL	5,923±1,259	5,407±1,281	0,684
Hemoglobin, g/dl	15,2±0,9	15,1±0,8	0,123
Hematokrit, %	44,6±2,4	44,6±1,9	0,026
Platelet, x10 ³ /µL	219±35	207±34	0,970
Açlık glukozu, mg/dl	91,6±7,6	88,1±5,9	0,087
Ürik asit, mg/dL	5,4±1,1	5,3±0,8	0,391
Kreatinin, mg/dL	0,90±0,09	0,92±0,13	0,971
Total kolesterol, mg/dL	162 [120-259]	163,50 [126-262]	0,800
HDL kolesterol, mg/dL	49 [36-106]	54,50 [41-91]	0,387
LDL kolesterol, mg/dL	110 ±29	106±33	0,135
Trigliserit, mg/dL	74 [23-156]	64[26-196]	0,364
Alanin Aminotransferaz, IU/L	33 [11-99]	29 [16-56]	0,183
Aspartat Aminotransferaz, IU/L	29[17-155]	25,5 [14-49]	0,130
Homosistein, µmol/L	11,8 [6,0-28,5]	10,0 [7,5-16,5]	0,140
Total protein, g/dL	7,3±0,5	7,5±0,5	0,001
Albumin, g/dL	4,5±0,3	4,4±0,3	0,697
Tiroid uyarıcı hormon, µIU/mL	2,30±,86	2,21±0,95	0,163
Tam kan viskozitesi(yüksek kesme hızında), cP	17,4±0,89	17,95±0,78	0,011
Tam kan viskozitesi(düşük kesme hızında), cP	63,7±18,9	76,36±16,35	0,006
Transtorasik ekokardiyografi			
Sol atriyum, mm	34,8±2,3	35,7±2,7	0,287
Sol ventrikül diastol sonu çapı, mm	48,8±3,3	49,2±3,8	<0,001
Sol ventrikül sistol sonu çapı, mm	32 [28-40]	34[27-44]	0,010
Interventriküler septum kalınlığı, mm	10 [8-12]	12 [10-13]	<0,001
Arka duvar kalınlığı, mm	11 [8-13]	12[10-14]	<0,001
Sağ ventrikül, mm	29 [25-37]	28 [25-35]	0,331
Ejeksiyon fraksiyonu	0,64[0,53-0,71]	0,66[0,53-0,71]	0,105
Sol ventrikül kütlesi, gr	194[114-257]	245[200-350]	<0,001
Sol ventrikül kütle indeksi, gr/m ²	99[58 -114]	127[116-156]	<0,001

Tablo 2. Sol ventrikül kütle indeksi ile korelasyon analizi

	Korelasyon katsayısı	p
Yaş, yıl	0,060	0,607
Boy, cm	-0,161	0,162
Ağırlık, kg	-0,196	0,088
Vücut yüzey alanı, m ²	-0,193	0,329
Beyaz küre sayısı, x10 ³ /µL	-0,191	0,096
Hemoglobin, g/dl	-0,015	0,899
Hematokrit, %	0,080	0,491
Platelet, x10 ³ /µL	-0,225	0,049
Açlık glukozu, mg/dl	-0,134	0,246
Ürik asit, mg/dL	-0,154	0,184
Kreatinin, mg/dL	0,093	0,419
Total kolesterol, mg/dL	0,062	0,593
HDL kolesterol, mg/dL	0,135	0,243
LDL kolesterol, mg/dL	0,017	0,884
Trigliserit, mg/dL	-0,166	0,149
Alanin Aminotransferaz, IU/L	-0,010	0,935
Aspartat Aminotransferaz, IU/L	-0,118	0,309
Homosistein, µmol/L	-0,155	0,179
Total protein, g/dL	0,381	0,001
Albumin, g/dL	-0,273	0,016
Tiroid uyarıcı hormon, µIU/mL	-0,147	0,201
Tam kan viskozitesi(yüksek kesme hızında), cP	0,371	0,001
Tam kan viskozitesi(düşük kesme hızında), cP	0,378	0,001

Tablo 3. Sol ventrikül hipertrofisi için çoklu lojistik regresyon analizi

	OR(%95 CI)	p
Model 1		
Beyaz küre sayısı	0,916(0,554-1,513)	0,731
Platelet	0,996(0,978-1,014)	0,666
Homosistein	0,823(0,665-1,019)	0,074
Açlık glukozu	0,913(0,829-1,005)	0,063
Aspartat Aminotransferaz	0,889(0,807-0,980)	0,018
Albumin	0,184(0,020-1,681)	0,134
Tam kan viskozitesi(yüksek kesme hızında)	2,885(1,319-6,313)	0,008
Model 2		
Beyaz küre sayısı	0,926(0,554-1,545)	0,767
Platelet	0,996(0,978-1,015)	0,702
Homosistein	0,821(0,660-1,021)	0,076
Açlık glukozu	0,911(0,826-1,004)	0,060
Aspartat Aminotransferaz	0,884(0,800-0,978)	0,017
Albumin	0,169(0,017-1,632)	0,124
Tam kan viskozitesi(düşük kesme hızında)	1,057(1,017-1,098)	0,005

Tartışma

Bu çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi olmayan sporcular ile karşılaştırıldığında, sol ventrikül hipertrofisi olan sporcuların her iki kesme hızında (0,5 / s ve 208 / s) yüksek tam kan viskozitesine sahip oldukları bulunmuştur. Hem LSR, hem de HSR' de tam kan viskozitesi, sporcularda sol ventrikül hipertrofisinin bağımsız bir belirleyicisi olmuştur. Bu sonuç, tam kan viskozitesinin sporcularda sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Yoğun ve düzenli olarak uygulanan fiziksel egzersiz, artmış ve sürdürülebilir kardiyak debinin sağlanması ve çalışan kaslarda aerobik glikolizin ve oksijenin artırılması için merkezi ve çevresel çeşitli kardiyovasküler adaptasyonların oluşmasına neden olmaktadır ve bunun içinde kalp boyutlarında artış, artmış atım hacmi için elzemdir [14]. Bu durumda, benzer yoğunlukta, benzer sürelerde benzer sportif aktivitelerde bulunanlarda sol ventrikülde oluşacak adaptif değişikliklerinde benzer olması beklenebilir. Ancak, aynı takımında benzer antrenman programları uygulayan sporcularda bile sol ventrikül geometrisindeki adaptasyonlar farklılık gösterebilmektedir. Morganroth hipotezine ek olarak, atlet kalbinde oluşan adaptif fizyolojik değişiklikleri belirleyen başlıca faktörler yaş, cinsiyet, etnisite, uygulanan antrenman programı veya spor çeşidi, sporla ilgilenilen süre ve spor başlangıç yaşı şeklinde sıralanabilse de hemoreolojik faktörler de sol ventrikül yeniden şekillenmesinde etkili olabileceği muhtemeldir [5,15]. Hipertansif hastaların patolojik ventriküler hipertrofisinde tam kan viskozitesinin rolü daha önce açıklanmış olmasına rağmen, atletlerde gelişen fizyolojik sol ventriküler yeniden modelleme ile tam kan viskozitesi arasındaki ilişki yeterince incelenmemiştir. Devereux ve ark. çalışmalarının sonucunda hipertansif hastalarda tam kan viskozitesi yüksek ise sol ventrikül hipertrofisi gelişirken normal viskozitesi olan hipertansiflerde sol ventrikül hipertrofisinin gelişmediği sonucuna varmışlardır [3]. Ancak, hipertansif hastalarda veya kapak hastalarında gelişen patolojik sol ventrikül hipertrofisinde farklı olarak atletlerde gelişen hipertrofide diastolik veya sistolik sol ventrikül fonksiyonları korunmuştur. Bunda da en büyük pay, oluşan hemodinamik yüklenme etkisini egzersize bağlı hipertrofide esas olarak miyosit hipertrofisi olarak gösterirken, renin anjiyotensin sistemi gibi humoral aktivasyona bağlı gelişen fibrozisin olmamasına aittir [16].

Tam kan viskozitesi yüksekliği periferik direnç artışı ilişkili olarak da kardiyak hipertrofi oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Akut egzersiz esnasında dehidrasyonunda tam kan viskozitesinde artış olmaktadır [17]. Egzersiz esnasında viskozitede ve dolayısı ile periferik dirençte oluşacak artış kendisini kan basıncı yükselmesi olarak gösterebilmektedir. Hafif egzersizde dahi olabilen yüksek kan basıncı cevabının sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur [18]. Bu

bulgular tam kan yüksekliğinin egzersize bağlı gelişen kardiyak hipertrofiye artmış periferik direnç yolu ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Yine de tam kan viskozitesinde artış ile sol ventrikül hipertrofisi tetikleyen ortak bir mekanizmanın varlığı da göz ardı edilmemelidir. Genetik farklılıklar benzer güç ve dayanıklılık antrenmanları uygulayan bireylerde farklı hipertrofik cevabın oluşmasını açıklamaktadır. Montgomery ve ark. yaptığı bir çalışmada, 400 acemi askerin 10 haftalık eğitimi sonrasında kalp kası kütlesinde en çok artışın anjiyotensin dönüştürücü enzim allellerinde homozigot delesyon olanlarda olduğu göstermiş ve bunu da artmış Anjiyotensinojen dönüştürücü enzim aktivitesinin egzersize bağlı sol ventrikül hipertrofisindeki önemli rolü olarak yorumlamışlardı [19]. Kişisel genetik farklılıklar egzersize bağlı gelişen kardiyak hipertrofi ve viskoziteyi aynı anda etkiliyor olabilir. Bu durumdan Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, eritropoietin, büyüme faktörleri gibi hem kardiyomyositlere hem de viskozitenin önemli bileşenleri olan kırmızı kan hücreleri ve fibrinojen gibi plazma proteinlerine etkileyebilecek faktörler sorumlu olabilir.

Sonuç

Tam kan viskozitesi ve sol ventrikül hipertrofisi arasındaki bağlantı mekanizmadan bağımsız olarak, tam kan viskozitesinin yüksekliği benzer spor kollarındaki benzer antrenmanları uygulayan ancak farklı sol ventrikül adaptasyonları gösteren sporcularda bu farklılığı açıklamakta bir parametre olarak kullanılabilir. Bu çalışmanın sonucunda, hipertansif hastalardaki sol ventrikül hipertrofisinde olduğu gibi seçkin sporcularda gözlenen sol ventrikül hipertrofisinde de tam kan viskozitesinin muhtemel bir rolü olabilir. Bu ilişkiyi açıklayacak olası mekanizmaların tespiti için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

Kaynaklar

1. Sloop GD, Weidman JJ, St Cyr JA. The systemic vascular resistance response: a cardiovascular response modulating blood viscosity with implications for primary hypertension and certain anemias. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015; 9: 403-11.
2. Sloop G, Holsworth RE Jr, Weidman JJ, St Cyr JA. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015; 9: 19-25.
3. Devereux RB, Drayer JI, Chien S et al. Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 54: 592-95.
4. Höiegggen A, Fossum E, Reims H, Kjeldsen SE. Serum uric acid and hemorheology in borderline hypertensives and in subjects with established hypertension and left ventricular hypertrophy. *Blood Press* 2003; 12: 104-10.
5. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 1975; 82: 521-24.
6. Fagard RH. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin* 1997; 15: 397-412.
7. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-70.
9. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1301-10.
10. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-58
11. de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81: 107-17.
12. Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1153-1160.
13. Nwose EU, Richards RS. Whole blood viscosity extrapolation formula: note on appropriateness of units. *N Am J Med Sci* 2011; 3: 384-86.
14. Rawlins J, Bhan A, Sharma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 350-356.
15. Caselli S, Pelliccia A. Interpretation of left ventricular geometry in athletes. *Int J Cardiol* 2018; 267: 143-44.
16. Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto IM, Dioguardi GS. Left ventricular hypertrophy of athletes: adaptative physiologic response of the heart. *Bras Cardiol* 2005; 85: 191-97
17. Holsworth RE Jr, Cho YI, Weidman J. Effect of hydration on whole blood viscosity in firefighters. *Altern Ther Health Med* 2013; 19: 44-49.
18. Oh MS, Cho SJ, Sung J, Hong KP. Higher blood pressure during light exercise is associated with increased left ventricular mass index in normotensive subjects. *Hypertens Res* 2018; 41: 382-87.
19. Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM et al. Association of angiotensin-converting enzymes gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-47.

■ Orjinal Makale

Erişkin hastalarda kardiyopulmoner-bypass sonrası gelişen akut böbrek hasarının erken tanısında neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve sistatin C'nin önemi

Importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in early diagnosis of cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury in adult patients

Okan YILDIZ^{1*} , Selim ÇAPÇI² , Ahmet ÜNLÜ³ , Baran ŞİMŞEK⁴ , İlhan PAŞAOĞLU⁵ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

²Tire Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir/TÜRKİYE

³Medical Park Uşak Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Uşak/TÜRKİYE

⁴Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Çanakkale/TÜRKİYE

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kardiyopulmoner bypass sonrası oluşan akut böbrek hasarı (CPB-ABH) mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir. Postoperatif dönemde ABH erken tanısını sağlayacak biyobelirteçler tedavi başarısını artırabilir. Bu çalışmanın amacı neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ve sistatin C (Cys C) seviyelerini ölçmek ve erken biyobelirteç olarak doğruluk ve güvenilirliği test etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız CPB kullanılarak uygulanan kalp cerrahisi sonrası ABH gelişen hastalarda kreatinin, NGAL ve Cys C düzeylerini karşılaştıran prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Kırk üç hasta çalışmaya dâhil edildi. CPB'nin başlatılmasından sonra, önceden belirlenmiş iki zaman noktasında (6 ve 24 saat) NGAL ve Cys C için kan örnekleri alındı.

Bulgular: AKIN sınıflamasına göre, 8 hasta (% 44) ABH gelişti, 35 (% 56) hastada ABH gözlenmedi. Tüm parametreler için işletim karakteristiği eğrisi altında kalan alan (AUCROC) hesaplandı. AUCROC değeri 6.saat NGAL için 0,81 (%95 CI:0,63-1,0 p=006) ve 24. Cys C. için 0,867 (95% CI: 0,00-1,00 p: 0,004) idi. Bu nedenle, 6. saat NGAL ve 24. saat Cys C değerleri ABH teşhisi için tanısal değere sahiptir.

Sonuç: Çalışmamıza göre, 6. saatte NGAL ve 24. saatte Cys C düzeyleri, CPB-ABH erken teşhisi için güçlü bir tanısal değere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass; akut böbrek hasarı; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; sistatin C

Sorumlu Yazar*: Okan Yıldız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

E-posta: okanyildiz27@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6192-3111>

Gönderim: 03.09.2018 Kabul: 31.01.2019

Doi: 10.18663/tjcl.456033

Abstract

Aim: The development of acute kidney injury (AKI) after cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with increased rates of mortality and morbidity. The identification of reliable biomarkers that allow earlier diagnosis of AKI in the post-operative period may increase the success of therapeutic interventions. The aim of our present study was to measure neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (Cys C) levels and to test the accuracy and reliability as an early biomarker.

Material and Methods: The study was designed as a prospective observational study, comparing creatinine, NGAL, and Cys C levels in patients who develop AKI or not after heart surgery using CPB. Forty-three patients met the inclusion criteria. We obtained blood samples for NGAL and Cys C at two predetermined time-points (6 and 24 hours) after the initiation of CPB.

Results: According to the AKIN classification, 8 patients (44%) developed AKI (AKI1 groups) and 35 (56%) did not (non-AKI). The areas under the receiver operating characteristic curve (AUCROC) values were calculated for all parameters. AUCROC value was 0.81 (95% CI: 0, 63 to 1, 00) for 6th hours NGAL and 0.867 (95% CI: 0, 00-1, 00, p: 0.004) for 24th Cys C. Therefore, NGAL measured in 6th hours and 24th Cys C, have diagnostic value for early diagnosis of acute kidney injury.

Conclusion: Based on our study, NGAL levels measured in 6th hour, and Cys C levels measured in the 24th hour have high predictive value for early diagnosis for CPB-ABH.

Keywords: Cardiopulmonary bypass; acute kidney injury; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; cystatin C

Giriş

Kalp cerrahisinde en önemli postoperatif sorunlardan biri akut böbrek hasarında (ABH). Erken başlangıçlı ABH mortalite ve morbidite üzerine direkt etkilidir [1]. Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) en büyük sorunlardan biri, ABH'nin geç tanınması ve tedavisinde gecikme yaşanmasıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı ABH'nin daha erken saptanması için yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır [2,3]. Bunlardan biri olan neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kan veya idrarda hali hazırda mevcut değildir. Proksimal tübül epitelyum hasarında aktif olarak nötrofillerden sentezlenerek kanda ölçülebilir hale gelmektedir. Diğer bir biyobelirteç olan sistatin C (Cys C) ise tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilir ve glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Serum değerleri glomerüler filtrasyon hızına (GFR) karşılık gelmektedir ve yüksek kan değerleri ABH'ye işaret etmektedir [4]. NGAL ve Cys C'nin ABH tanısı için erken biyobelirteç olduğunu gösteren çalışmalar vardır [5-9]. Ancak, bu belirteçlerin kardiyopulmoner bypass (CPB) uygulanmış erişkinlerdeki tanılarda değeri net olarak ortaya konamamış olup, iki belirtecin beraber değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bu çalışmanın amacı plazma NGAL ve serum Cys C seviyelerini ölçmek ve ABH tespitinde erken biyobelirteç olarak doğruluk ve güvenilirliği test etmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma, CPB kullanılarak uygulanan kalp cerrahisi sonrası ABH gelişen hastalarda sCr, NGAL ve Cys C düzeylerini karşılaştıran prospektif gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Hastane etik kurul onayı ve hasta onamları alındıktan sonra; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalında Nisan 2010- Eylül 2010 tarihleri arasında elektif açık kalp cerrahisi uygulanan 43 hasta çalışmaya dâhil edildi. 18 yaşından küçük olan, acil operasyona alınan (hastaneye yatışından sonraki ilk 24 saatte operasyona alınan), ameliyat öncesi bilinen bir böbrek hastalığı olan ve/veya operasyon öncesi sCr değerleri 1,5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Her hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin kuralları uygulandı.

Renal profil (BUN, sCr) ameliyat öncesi, postoperatif sıfırıncı, birinci ve ikinci günlerde bir defa ölçüldü. Tüm hastalar için intraoperatif ve postoperatif olaylar ve laboratuvar incelemeleri kaydedildi. Glomerüler filtrasyon oranı (GFR), Renal Hastalık formülündeki Diyetin Modifikasyonu [10] kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel kıyaslamaların yapılmasından önce hastaların ABH tanısı için 6. ve 24. saat Acute Kidney Injury Network (AKIN, Tablo 1) sınıflamaları ayrı hesaplandı [11]. Geleneksel biyobelirteçler kullanıldığı için ABH gelişen hasta grubu 24.saat değerlerine göre oluşturuldu. Hastalar AKIN kriterlerine göre iki gruba ayrıldı (ABH gelişen ve ABH gelişmeyen).

Cerrahi Prosedürler

Tüm hastalara, induksiyonda Etomidat 0,4 mg/kg, Fentanil 1 µg/kg, Veküronyum bromür 0,1 mg/kg kullanıldı. Anestezi idamesinde, CPB başlangıcına kadar %50 oksijen ve %50 hava karışımı içinde MAK (Minimal Alveolar Konsantrasyon) değeri 1 olacak şekilde Sevoflurane ve Remifentanil 0,25-0,5 µg/kg/dk infüzyon uygulandı. Non-pulsatil CPB akımı 2,4 ml/m² ve ortalama perfüzyon basıncı 40-60 mmHg olacak şekilde sağlandı. CPB sırasında orta derecede hipotermi (28-32 C) uygulandı. Hct seviyesi %20 üzerinde tutuldu. Aortik kros klemp konulduktan sonra 15-20 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ve beraberinde soğuk topikal salin ile kardiyak arrest oluşturuldu. Cerrahi girişimin bitişini takiben anestezi amaçlı kullanılan ilaçlar kesilerek hasta entübe olarak yoğun bakım ünitesine götürüldü.

Entübasyon sonrası takılan sonda ve idrar akımı ölçüm sistemi ile saatlik idrar çıkışı takip edildi. Kristalloid solüsyon 1ml/kg/saat olarak idame sıvı tedavisi başlandı. Saatlik idrar miktarının 20 cc/saat'in (0,5 ml/kg) altına düşmesi ve bunun 2 saat devam etmesi oligüri olarak değerlendirildi. Diüretik verilmeden önce kardiyak debinin optimize edilmesi için hastanın volüm durumu değerlendirildi. Uygun sıvı durumuna rağmen oligüri varsa 20 mg furosemid intravenöz olarak yapıldı. Tedaviye devam ediyor ise dozlar artırılarak tekrar edildi veya furosemid perfüzyonu (0,1-0,5 mg/kg/saat) başlandı. YBÜ hastalarda meydana gelen hipotansiyon durumlarında (OAB <50mmHg) sırası ile kristalloid ve kolloid sıvılar, dopamin, hemodinamiyi bozan bradikardi durumlarında ise atropin kullanıldı. Hct değeri %25'in üstünde olacak şekilde ihtiyaç duyulduğunda kan transfüzyonu yapıldı.

Örneklerin toplanması ve değerlendirme

NGAL ve Cys C için CPB başlatılması sonrası 6. ve 24. saatte kan örnekleri alındı. Numuneler santrifüj edildi ve daha sonra nihai analizler için -40° C'de saklandı. Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kiti ve Cystatin C ELISA kiti (®, BioVendor Research and Diagnostic Products, Brno, Czech Republic) kullanılmıştır. Çalışmalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada kullanılacak analiz yöntemlerinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri uygulandı. Araştırmada, grup karşılaştırmaları, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki dağılımlar ki-kare analizi ile test edildi. Üzerinde

durulan değişkenlerin (6. saat SCr, NGAL, Cys C ve 24. saat SCr, NGAL, Cys C) hastalığı ayırma kabiliyetleri ROC ile araştırıldı (AUCROC ve %95 güven aralıkları ile değerlendirildi). AUCROC değerleri, 0,90-1,0 mükemmel, 0,75-0,89 iyi, 0,75-0,50 zayıf ve <0,50 tanısal değeri yok olarak tanımlanmıştır [12]. Analizlerin gerçekleştirilmesi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p<0,05 seçildi. Sürekli değişkenler ise ortanca (min.-maks.) şeklinde özetlendi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 56,6 ± 13,02, vücut kitle indeksi 27,7 ± 4,7 idi. 24 erkek (% 56) ve 19 kadın (% 44) hasta vardı. 16 (% 37) hasta 60 yaşın üzerindeydi. 24. saat AKIN kriterlerine göre 8 (%18,6) hastada ABH tespit edildi. 8 hastanın tümü evre 1 (Tablo 1) olarak sınıflandırıldı ve klinik olarak ilerleme gözlenmedi. ABH gelişen hastalara mayi kısıtlanarak ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılarak tedavi uygulandı; yakın laboratuvar ve klinik takip uygulanarak izlem yapıldı. Özel bir medikal tedavi uygulanmadı.

Tablo 1. Acute Kidney Injury Network (AKIN) Evreleme Kriterleri

Evre	SCr Kriterleri	İdrar çıkışı Kriterleri
1	SCr'de ≥26,5 µmol/L (≥0,3 mg/dL) artış / bazal değere göre 1,5-2 kat artış	6 saat için <0,5 mL/kg/st
2	SCr'de bazal değere göre >2-3 kat artış	12 saat için <0,5 mL/kg/st
3	SCr'de bazal değere göre >3 kat artış / SCr'de akut 44 µmol/L (0,5 mg/dL) bir artış ile beraber ≥354 µmol/L (≥4 mg/dL) olması / RRT ihtiyacı	24 saat için <0,3mL/kg/st / 12 saat için anüri

ABH, akut böbrek hasarı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT, renal replasman tedavisi; SCr, serum kreatinin düzeyi.

ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasındaki preoperatif, intra ve postoperatif verilerin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Preoperatif faktörler arasında sadece atriyal fibrilasyon varlığı (p=0,02) artmış ABH insidansı ile ilişkili bulundu. Preoperatif sCr seviyesi ve GFR değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Operasyon tipine bakılmaksızın intraoperatif faktörler arasında kros klemp süresi (dk) ABH insidansı ile ilişkili bulundu (p=0,026). Postoperatif veriler ile ilgili olarak YBÜ' de inotropik ajan kullanımı (p=0,004) ve revizyon gereksinimi (p=0,034) dışında ABH ile ilişkili bir faktör tespit edilemedi. Çalışma süresince mortalite yoktu. Entübasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ABH gelişen grupta daha yüksek olmasına rağmen, bu durum istatistiksel anlamlılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 2. ABH gelişen ve gelişmeyen grup arasındaki preop, intraop ve postoperatif verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	ABH - (n=38)	ABH + (n=8)	p
Yaş (yıl)	55,11±13,53	63,38±8,08	0,101
Cinsiyet (Kadın)	14 (%40)	5 (%62,5)	0,432
VKİ (kg/m ²)	27,32±4,69	29,97±4,42	0,206
Preop. sCr(mg/dL)	0,97±0,2	0,94±0,23	0,640
Preop. GFR	77,5±21,8	73,7±19,5	0,925
Reoperasyon	9 (%25,7)	1 (%12,5)	0,425
Hipertansiyon	25 (%71,4)	4 (%50,0)	0,243
Diabetes mellitus	10 (%28,6)	1 (%12,5)	0,347
EF (30-50%)	3 (%8,5)	1 (%12,6)	0,730
KOAH	10 (%28,6)	4 (%50)	0,243
AF	1 (%2,9)	2 (%25,0)	0,027
AKZ (dk)	48,5±17,9	66,8±21,2	0,026
TPZ (dk)	78,1±23,7	99,0±29,9	0,054
CABG	24 (%68,6)	4 (%50)	
Kapak Cerrahisi	7 (%20)	4 (%50)	0,169
Diğerleri	4 (%11,4)	0 (%0,0)	
Kan Ürünü	34 (%97,1)	7 (%87,5)	0,243
Diüretik	8 (%22,9)	1 (%12,5)	0,516
Ekstübasyon süresi (saat)	8,9±6,2	13,0±11,4	0,085
YBÜ kalış (saat)	54,4±23,6	63,5±35,0	0,402
Taburculuk (gün)	6,8±2,34	8,3±3,15	0,119
6.saat Drenaj	257,2±170,3	263,1±162,5	0,500
24.saat Drenaj (cc)	567,5 ±319,35	696,8 ±945,7	0,381
Postoperatif inotrop	5 (%14,3)	5 (%62,5)	0,004
Postoperatif Kan Ürünü	20 (%57,1)	4 (%50)	0,714
Postoperatif Diüretik	20 (%57,2)	7 (%87,5)	0,274
Revizyon	0 (%0,0)	1 (%12,5)	0,034
SVO	2 (%5,7)	0 %0,0	0,489
Deliryum	3 (%8,6)	2 (%25)	0,191
Aritmi	9 (%25,7)	3 (%37,5)	0,503

ABH, akut böbrek hasarı; AKIN, Acute Kidney Injury Network; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; RRT, renal replasman tedavisi; SCr, serum kreatinin düzeyi VKI, vücut kitle indeksi; BUN, kan üre azotu; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; KOAH, kronik obstruktif akciğer hastalığı; AF, atriyal fibrilasyon; CABG koroner arter bypass greftleme; AKZ, aort klamp zamanı; TPZ, total perfüzyon zamanı; SVO, serebrovasküler hastalık

NGAL ve Cys C

ABH gelişen hastaların gelişmeyen hastalara göre, CPB sonrası 6. saatte alınan NGAL seviyelerinin belirgin yüksek olduğu, bu yüksekliğin 24.saat alınan NGAL düzeylerinde azalarak devam ettiği tespit edildi (Tablo 3). ABH gelişen hastaların gelişmeyen hastalara göre, CPB sonrası 6. saatte alınan Cys C seviyelerinin az miktarda yüksek olduğu, bu yüksekliğin 24. saat alınan Cys C düzeylerinde belirgin artarak devam ettiği tespit edildi (Tablo 3).

24. saat AKIN sınıflamasına göre 6. saat SCr, GFR, NGAL ve Cys C için AUCROC hesaplandı (Tablo 4) ve değerleri sırasıyla

0,50, 0,46, 0,81, 0,66 olarak tespit edildi. Bu değerler içerisinde sadece NGAL için hesaplanan AUCROC: 0,81 değeri istatistiksel olarak anlamlı çıktı (p=0,006). Diğer değerler için hesaplanan AUCROC değerleri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermedi (p>0,05). Youden analizi kullanılarak anlamlı çıkan tek değer olan NGAL için hesaplanan eşik değeri ise 2,883 ng/ml olarak tespit edildi. Yani bu değer üstünde ölçülen NGAL; ABH için bağımsız erken bir belirteç olarak kabul edildi.

Tablo 3. Biyobelirteçlerin zamana göre değişimi

Biyobelirteç	Tüm hastalar n:43	ABH olmayan n:35	ABH olan n: 8	p
NGAL 6 st (ng/ml)	3,05±1,3	2,7±1	4,4±1,6	,006
NGAL 24 st (ng/ml)	1,9±0,78	1,9±0,73	2,2±0,78	,365
Cys C 6 st (ng/ml)	934±278	901±249	1081±362	,156
Cys C 24 st (ng/ml)	1104±264	1050±234	1338±275	,015

ABH, akut böbrek hasarı; NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Cys C, Sistatin C

24.saat AKIN sınıflamasına göre 24.saat sCr, GFR, NGAL ve Cys C için AUCROC hesaplandı (Tablo 4) ve değerleri sırasıyla 0,85, -0,16 (+ 0,84), 0,60, 0,779 olarak tespit edildi. Bu değerler içerisinde sadece NGAL için hesaplanan AUCROC: 0,60 değeri istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermedi (p>0,05). SCR, GFR ve Cys C için hesaplanan AUCROC değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı (sırasıyla p=0,008, p=0,004, p=0,015). Youden analizi kullanılarak çıkan sonuçlar için hesaplanan eşik değerleri ise sCr:1,040 mg/dL, GFR:69 (mL/dk/1,73 m²), Cys C:1476,9 ng/mL olarak tespit edildi.

Tablo 4. Tanısal Testlerin AUCROC Değerleri

Test	AUCROC	p	CI %95*
6.saat SCr (mg/dL)	0,50	1,000	0,22-0,77
6.saat GFR (ml/dk/1.73 m ²)	0,46	0,767	0,20-0,73
6.saat NGAL (ng/ml)	0,81	0,006	0,61-1,0
6.saat Cys C (ng/ml)	0,66	0,156	0,41-0,91
24.saat SCr (mg/dL)	0,80	0,008	0,59-1,00
24.saat GFR (ml/dk/1.73 m ²)	0,16	0,004	0,0-0,34
24.saat NGAL (ng/ml)	0,60	0,365	0,38-,82
24.saat Cys C (ng/ml)	0,77	0,015	0,56-,98

ABH, akut böbrek hasarı; AKIN, akut böbrek hasarı ağı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; SCr, serum kreatinin düzeyi; NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Cys C, Sistatin C; AUCROC, eğri altında kalan alan, *CI %95 Ortalamanın %95 güven aralığı: Geniş bir güven aralığı, tahminimizin hassas olmadığını gösterir. Güven aralığının dar olması durumunda tam tersi geçerlidir

Tartışma

CPB sonrası ABH önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır [2, 13, 14]. Daha güncel olarak, geçici azoteminin (başlangıcından sonra 72 saat içinde, hızlı bir şekilde

düzelen ABH) bile masum bir durum olmadığı ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [15]. SCr'de 0,5 mg/dL artışın hasta bakım maliyetlerinin yükselmesine neden olabilmektedir [16]. Çalışmamızda mortalite izlenmedi. Ancak ABH gelişen hastalarda mekanik ventilatör, YBÜ ve hastanede kalış süresi gelişmeyen hastalara göre daha uzun bulundu. Ama bu durum istatistiksel olarak kanıtlanamadı.

CPB sonrası ABH farklı patofizyolojik mekanizmaların etkileşimi sonucudur. En önemli iki neden; hasta kaynaklı nedenler ve CPB'dir [2, 14, 17]. Çalışmamızda, ABH gelişmesinde hasta kaynaklı en önemli riskler olan [2]; yaş, kadın cinsiyet, preoperatif SCr seviyesi ve GFR açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamadı. Sadece preopetarif AF ritmi ABH için istatistiksel olarak bağımsız bir risk sayıldı. Reoperasyon ve yapılan ameliyatın türü ABH açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermedi. AKZ, revizyon uygulanması ve ameliyat sonrası inotropik ilaç kullanımı ABH için istatistiksel olarak bağımsız birer risk sayıldılar. Önemli bir faktör olan CPB süresi ise ABH gelişen grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak sınırdan bir anlamsızlık söz konusu oldu.

Birçok çalışmanın göstermiş olduğu gibi CPB sonrası ABH tanısı için erken bir belirteç yoktur. AKIN ve diğer sistemler geleneksel biyobelirteçleri (sCr, GFR idrar çıkış miktarı) kullanırlar ve bunlar gerçek zamanlı yükselmezler. Süreç devam ettikçe, ilerleyen zamanda yükselme yaparlar ve özgünlük kusurları vardır [14, 18]. Çalışmamızda, ABH gelişen hastalarda geleneksel biyobelirteçlerin tanısal değerleri ölçüldü. 6. ve 24. saat sCr ve GFR için AUCROC hesaplandı. Erken prognostik değerlendirme yapmak içinde AUCROC değerleri zayıf kaldı. Bu sonuçlara göre sCr ve GFR ABH erken tespiti için tanısal değere sahip değildir ve ikisi de 24. saat ve sonrası tanısal anlamlılık kazanmaktadır.

Bu sonuçlara ışığında, çalışmamız ABH'nin erken tespiti için yardımcı olabilecek başka belirteçlere ihtiyacımız olduğunu göstermiştir. Bu yeni belirteçler içinde NGAL, en çok çalışılan ve en çok umut verendir [14]. CPB ilişkili ABH açısından, yetişkin ve pediatrik hastalarda yapılan çalışmalarda bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur [15,19]. 426 erişkin hasta ile yapılan büyük prospektif bir çalışmada [20], TPZ ve AKZ ile idrardaki NGAL'in yükselmesi arasında korelasyon bulunmuştur. TPZ ve AKZ renal hipoperfüzyonun önemli bir nedenidir ve ABH gelişmesi için birer risk faktörü oldukları bildirilmiştir [21]. SCr ise TPZ ve AKZ ile bir korelasyon göstermemiştir. Başka bir çalışmada [6], 2. saatte NGAL düzeyinin sadece ABH tahmini için son derece duyarlı ve özgül olduğu, aynı zamanda 12. saatte NGAL düzeyinin hastanede kalış süresinin bir belirteci olduğunu belirtilmiştir.

Başka bir çalışmada, 2. saat idrar NGAL düzeyinin ABH şiddetinin ve süresinin, hastanede kalış süresinin, RRT ihtiyacının ve 196 tane CPB uygulanan çocukta mortalitenin gerçek bir belirteci olduğu bulunmuştur [7]. Bununla beraber, güncel bir çalışmada [22], öncekilerle çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. NGAL'in ABH için özel bir test olmadığı, uygun bir belirteç olamayacağına sonucuna varılmıştır. Bunu destekleyen başka bir çalışmada, NGAL operasyon öncesi normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda erken bir belirteç olduğu, operasyon öncesi GFR (<60 mL/dk) olan hastalarda gösterge olamayacağı sonucuna varılmıştır [23]. Benzer bir çalışma ve derlemede, kalp cerrahisi geçiren erişkin hastalarda tanıda daha az tutarlı bulunmuştur ve farklılığın nedeni tam olarak açıklanamamıştır [6,12]. Çalışmamızda, 6. saat NGAL erken ABH gelişmesi açısından bağımsız bir belirteç olarak bulunmuştur. ABH ile belirgin bir korelasyon göstermektedir. 24. saat NGAL ise ABH gelişmesi açısından bağımsız bir belirteç değildir. NGAL düzeylerinin postoperatif 6 saatte hızlı yükselmesi ve 24 saatte düşme göstermesi, daha önceden bildirildiği gibi, NGAL için kalp cerrahisi ile ilişkili tübüler hasarın bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir [4]. SCr temelli ABH tanısı olmayan hastalarda NGAL konsantrasyonlarındaki artış, konvansiyonel sCr temelli kriterlerle tespit edilemeyen böbrek hasarı gelişen bireyleri gösterebilir.

Cys C ise GFR için potansiyelli bir biyobelirteç olup sCr'den farklı olarak yaştan, cinsiyetten ve kas kitlesinden etkilenmemektedir. Tüm çekirdekli hücreler tarafından sentezlenir ve kas tarafından üretilen kreatininden farklı olarak, bireylerdeki ve kas kütlesindeki farklılıklardan etkilenmez [24]. Bu yüzden Cys C ise GFR'nin değerlendirilmesinde çekici bir belirteçtir. Cys C için erken çalışmalar çok değişken sonuçlar vermişlerdir. Bu yüzden ABH erken belirteci olması ile ilgili durum açık değildir [25]. CPB uygulanan 372 çocuk hastadan prospektif olarak toplanan serum Cys C seviyeleri CPB sonrası 12. saatte ABH gelişen hastalarda belirgin olarak yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 24 saat boyunca kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada Cys C ve SCr karşılaştırılmıştır. Cys C daha erken ve daha doğru bir biyobelirteçler olduğu gösterilmiştir. 6. ve 24. saat bakılan Cys C ABH gelişmesi açısından bağımsız belirteç olarak bulunmadı. 6. saat Cys C'nin AUCROC değerleri daha yüksek bulundu. Bu verilere göre Cys C SCr'ye göre daha erken yükselen bir belirteç değildir. Ama daha yüksek tanısal değere sahip bir biyobelirteç olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. 6. saat NGAL ABH için erken belirteç olarak güçlü bir tanısal değere sahiptir. Bu durum 24. saat bakılan NGAL için geçerli değildir. Tam tersi olarak Cys C erken gösterge olma gücü

zayıf, 24. saat gösterge gücü ise kuvvetli bir tanısal test olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda Cys C'nin SCr'ye göre daha güçlü bir tanısal değere sahip olduğu saptanmıştır. Bu yüzden 6. saat NGAL ve 24. saat Cys C beraber değerlendirilirse tek başlarına olandan daha güçlü bir tanısal güze sahip olabilirler. Homojen, hasta gruplu çalışmalarda AUCROC değerleri >0,90 olarak bulunurken, daha heterojen olan (erişkin kalp cerrahisi ve genel YBÜ hastaları) gruplar arasında yapılan çalışmalarda çok daha düşük AUCROC değerleri bulunmuştur [26]. Çalışmamız kalp cerrahisi uygulanan erişkin hasta grubunu içermektedir. Pediatrik gruplara göre çok daha heterojen bir gruptur. Buna rağmen NGAL AUCROC değeri erken dönemde 0,81 bulunmuştur. Aynı zamanda Cys ile ilgili yapılmış nispeten daha az çalışmadan elde edilen bilgilerle karşılaştırılacak olursak daha net bilgilere ulaşılmıştır.

Bazı değerler istatistiksel olarak sınırdan anlamsız çıkmıştır. Bu durum örneklem sayımızın azlığı ve ABH olan grubun sayısal küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Sayının artması durumunda bazı konular ile ilgili daha anlamlı sonuçlar almak muhtemeldir.

Sonuç

Sonuç olarak, NGAL CPB ABH'nin erken belirleyicileri olarak düşünülebilir. ABH'nin konvansiyonel tanımlarına dayanan klinik tanıdan önce 24 saate kadar ABH teşhisine izin verir. Yüksek riskli hastalar, geri dönüşümsüz yaralanma meydana gelmeden önce başlatılacak erken tedavilerden fayda sağlayabilirler. Cys C ile ölçülen GFR daha sağlıklı sonuçlar verebilir. Bu konu ile ilgili çalışmaların, çok merkezli, multidisipliner, daha fazla hasta sayısı içeren heterojen grupların yer aldığı, biyobelirteçlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi yerine kombine şekilde denendiği şekilde olmasını öneriyoruz.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve hâlihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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

Kaynaklar;

1. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112-19.
2. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology* 2011; 114: 964-70.

3. Erdoğan MB, Demirpençe Ö, Yıldırım M. Kardiyovasküler Cerrahi Sonrası Gelişen Akut Böbrek Yetmezliğinin Tanısında Kullanılan Erken Dönem Belirteçler. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016;14-19
4. Sudi-Ghony TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25: 582-88
5. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38.
6. Dent CL, Ma Q, Dastrala S et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11: 127.
7. Bennett M, Dent CL, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 665-73.
8. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1257-63.
9. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 124-30.
10. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 117-31.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.
12. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010; 112: 1023-40.
13. Lewington A, Kanagasundaram S. Renal Association Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice* 2011; 118: 349-90.
14. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C, Renzulli A, Sala A. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 1539-47.
15. Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1833-39.
16. Wagener G, Jan M, Kim M et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-91.



17. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 990-1001.
18. Karadeniz Z, Tuncel Z, Yapıcı N et al. Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Plazma NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Etkinliğinin Off-pump ve On-pump Kalp Cerrahisinde Karşılaştırılması. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013; 168-174
19. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 261-66.
20. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 425-33.
21. Fischer UM, Weissenberger WK, Warters RD, Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function. *Perfusion* 2002; 17: 401-406.
22. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14: 423-31
23. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 211-19.
24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-26
25. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 2010; 112: 998-1004.
26. Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79: 104

To cite this article: Bayirli Turan D, Gumus D, Kalayci Yuksek F, Kuruoglu T, Pamukcu A, Serefhanoglu K. A retrospective study of influenza rapid antigen test positivity with drug prescribing and clinical symptoms. Turk J Clin Lab 2019; 10: 149-155.

■ Original Article

A retrospective study of influenza rapid antigen test positivity with drug prescribing and clinical symptoms

Influenza hızlı antijen test pozitifliğinin ilaç reçetelendirilmesi ve klinik belirtiler açısından değerlendirilmesi üzerine retrospektif çalışma

Derya BAYIRLI TURAN¹ , Defne GUMUS^{*2} , Fatma KALAYCI YUKSEK² , Tuba KURUOGLU³ ,
Ayca PAMUKCU⁴ , Kivanc SEREFHANOGLU¹ 

¹ Istanbul Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul/TURKEY

² Istanbul Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul/TURKEY

³ Samsun Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Samsun/TURKEY

⁴ Istanbul Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Istanbul/TURKEY

Abstract

Aim: Influenza like illnesses (ILI) are the most prevalent reason for unnecessary antibiotic prescribing. Our aim was to evaluate the rapid antigen test (RAT) positivity with drug prescribing and clinical symptoms for ILI which is also a first report for Turkey.

Material and Methods: From September 2015 to June 2017, 1200 patients with ILI were included in this study. Nasopharyngeal swabs were taken from all enrolled patients. Antigen test was used for rapid detection of Influenza A/B virus, and the results were compared with clinical manifestations and drug prescriptions.

Results: RAT results were positive in 414 (34.5%) of 1200 patients. Fever (984 patients/82%), cough (727 patients/60.6%) and weakness (270 patients/22.5%) were common complaints. 371 (89.6%) out of 414 RAT positive patients had fever ($p<0.01$). 174 (42%) out of 414 RAT positive patients were medicated with antivirals ($p<0.01$). In addition, 516 (65.6%) out of 786 RAT negative patients were medicated with only antibacterial ($p<0.01$).

Conclusion: Our results supported a positive RAT test has an improving effect on the unnecessary antibiotic prescribing. However, in Turkey the prevalence of antibiotic prescription rates are still very high. Therefore we suggest that, RAT can be used effectively to reduce antibiotic usage when a quick decision is necessary.

Keywords: Influenza like illness; drug prescribing; RAT; clinical symptoms

Corresponding author*: Defne Gümüş, Istanbul Yeni Yuzyil University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul/TURKEY

E-mail: defne.gumus@yeniyyuzyil.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4070-6924

Received: 04.07.2018 accepted: 12.08.2018

Doi: 10.18663/tjcl.440549

Öz

Amaç: Influenza benzeri hastalıklar (ILI) akılcı olmayan antibiyotik kullanımının en sık sebeplerindedir. Bu çalışmadaki amacımız, Türkiye'den ilk bildirim olarak hızlı antijen testi (RAT) pozitifliğinin ilaç reçetelendirilmesi ve klinik belirtiler ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında ILI tanısı almış 1200 hasta bu araştırma kapsamında değerlendirilmiştir. Tüm hastalardan nazofarenks sürüntüleri alınmış ve Influenza A/B tanısı amacıyla RAT ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, hastaların klinik durumları ve reçetelendirilmiş ilaçlar ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: RAT sonuçlarına göre 1200 ILI hastasının 414'ü (%34,5) Influenza A/B pozitif bulunmuştur. ILI tanısı alan hastalarda en sık görülen belirtiler ateş (984 hasta-%82), öksürük (727 hasta-%60,6) ve halsizlik (270 hasta-%22,5) olarak saptanmıştır. 414 RAT pozitif saptanan hastanın 371'inde (%89,6) ateş en sık saptanan belirti olmuştur ($p<0,01$). Bunun yanısıra 786 RAT negatif hastanın 516'sına (%65,6) sadece antibakteriyel ilaç reçete verilmiştir ($p<0,01$).

Sonuç: Sonuçlarımız RAT pozitifliğinin gereksiz antibiyotik reçetelendirilmesi üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Buna rağmen Türkiye'de klinisyenlerin antibiyotik reçetelendirme oranları yüksektir. Sonuç olarak çalışmamız influenza tanısına hızla karar verilmesi gereken durumlarda RAT kullanımının gereksiz antibiyotik reçetelendirilme oranlarını düşüreceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: influenza benzeri hastalık; ilaç reçetelendirilmesi; RAT; klinik belirtiler

Introduction

Influenza like illnesses (ILI) are known as causing serious acute respiratory tract infections show up every year as outbreaks and occasional pandemics [1, 2]. The most important clinical sign of ILI is reported as sudden onset of fever ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$), accompanying with at least one of the symptoms such as myalgia, sore throat, frontal headache, chest pain and cough [3, 4]. Although Influenza types A and B are known to be predominantly responsible from these symptoms, other viruses (Human rhinovirus, Human adenovirus, Respiratory syncytial viruses, Human enterovirus, Para influenza viruses, Human bocavirus, Human coronavirus types) and bacteria (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) can also be responsible from ILI. Diagnosis of ILI is clinically difficult [5-9]. According to data of World Health Organization (WHO) Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) published in May-2017, only 9% of ILI patients were diagnosed with influenza [10]. As mentioned above, symptoms of influenza infection are similar with other respiratory pathogens and clinical manifestations for true diagnosis of influenza infections are limited [11]. On the other hand, the diagnosis of influenza infections is critical and important for proper, early clinical patient management and isolation if needed [12-13]. Especially the risk groups for ILI cause an expansion on epidemic outbreaks and workforce loss which may generate a dramatic impact economically [14]. Treatment

is also another important aspect during influenza epidemics; because it should begin within the first 48 hours following symptom onset, to provide some benefits especially for hospitalized patients [15-17].

For this reason rapid, easy and effective laboratory diagnostic tests may avoid inappropriate antibiotic prescription, which also leads the proper usage of antivirals and decreasing of nosocomial transmission as well [18]. Thus more cheaper, easier and less time consuming alternative tests are frequently preferred, such as rapid antigen detection tests [19, 20]. Although WHO declared some important clues for using of RAT for ILI diagnosis. Such as:

-During influenza outbreak or at the start of influenza season using rapid tests may affect clinical decisions and contribute to clinical awareness.

-Clinical evaluation and geographic surveillance data should be also considered in the first examination [20].

As we all know that the unnecessarily and overconsumption of antibiotics cause widely spreading of antibiotic resistance. Despite all limitations from ministry of health, irrational usage of antibiotics is very common especially during the treatment of ILI in Turkey; and according to data of Drug Industry Employers' Association, antibiotics were the mostly consumed drugs (12.3%) [21].

In this paper we aimed to evaluate the relation of RAT results with drug prescribing and clinical symptoms for ILI which is also a first report for Turkey.

Material and Methods

Clinical material

The patients suffering from influenza-like symptoms, who were administered to Istanbul Yeni Yuzyil Gaziosmanpasa (GOP) Hospital from September 2015 through June 2017 were included. Patients suffering from influenza-like symptoms (fever of greater than 37.8°C, cough, myalgia, congestion) in the absence of another cause were examined for influenza A/B infection. Nasopharyngeal swab samples were taken from all patients who have complaints given above. We also investigate the demographic data (age, symptoms during admission to hospital, hospitalized/non-hospitalized and prescriptions) from electronic patient files retrospectively. For rapid detection of Influenza A/B virus, SD BIOLINE Influenza antigen test (manufactured by Standard Diagnostics, INC. Korea) was used. Therefore convenience of rapid test results and prescribed drugs (antiviral, antibacterial, antifebrile, decongestant) by clinicians were also evaluated.

Rapid Detection of Influenza A/B

Influenza virus specific monoclonal antibodies are used to detect Influenza Antigen. SD Bioline test gives result within 15 to 30 minutes and is able to detect both Influenza A and B viruses (not subtypes of Influenza A). The test was performed according to the manufacturer's instructions. All specimens were placed in a tube containing an extraction agent provided by kit content. The positive result was determined by test line showing a color switching (pink to purple) in the A or B region with the presence of a control line [22]. According to the producing company, the overall sensitivity and specificity of the SD Bioline test have been reported as 91.8% and 99.0% respectively, for the influenza A/B virus antigen [23]. In our study the test was done by paramedics, according to the manufacturer's guidelines and its results were promptly communicated to the physician.

Statistical analysis

Regarding the statistical analyses, Chi-Squared Test, Chi-Squared Test with Yates Continuity Correction and Fisher's Exact Test were used to compare two observed proportions. As the statistical analyses for two population proportions is used in order to understand whether two populations significantly differ in terms of some single characteristic or not. All statistical tests were two-sided, and p values lower than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Relationship between RAT results and clinical symptoms

A total of 1200 patients (55.8% children and 44.2% adult) suffering from influenza-like symptoms administered to GOP hospital during the mentioned period. Ages of adult study group ranged from 16 to 98 years (mean age: 40.37±15.78) while pediatric study group ranged from one month to 17 years (mean age: 4.99±3.38). Adult patients included 244 males (46%) and 287 females (54%), while pediatric patients included 351 males (52.5%) and 318 females (47.5%). Distribution of RAT results according to age groups and Influenza types are shown in Table 1. 414 (34.5%) out of 1200 patients were found to have influenza infection according to rapid antigen test (RAT), and 268 of them (64.7%) were pediatric patients. 935 (77.9%) out of 1200 patients were treated without hospitalization, which 324 (34.7%) of them were found to be positive according to RAT result. 313 (75.6%) of RAT positive patients were shown to be infected with type A (Table 1).

Table 1. Influenza RAT results.

Influenza RAT results	Pediatric patients n=669 (%)	Adult patients n=531 (%)	Total n=1200 (%)
Influenza positive	268 (40.1)	146 (27.5)	414 (34.5)
Influenza A positive	200 (29.9)	113 (21.3)	313 (26.1)
Influenza B positive	68 (10.2)	33 (6.2)	101 (8.4)
Influenza negative	401 (59.9)	385 (72.5)	786 (65.5)

According to our findings, fever (82%), cough (60.6%) and weakness (22.5%) were the most frequent symptom (Table 2). Among the most prevalent symptoms, only fever was found

to be related with positive RAT result. 371 (89.6%) out of 414 RAT positive group were shown to have fever which was statistically significant ($p < 0.01$) (Table 2).

**Table 2.** Symptoms, type of clinical observation and drug choice according to RAT results

	Pediatric patients (n=669)			Adult patients (n=531)			Total (n=1200)		
	Positive n=268 (%)	Negative n=401 (%)	p	Positive n=146 (%)	Negative n=385 (%)	p	Positive n=414 (%)	Negative n=786 (%)	p
Fever	256 (95.5)	366 (91.3)	0.092	115 (78.8)	247 (64.2)	0.003**	371 (89.6)	613 (78)	0.001**
Weakness	55 (20.5)	66 (16.5)	0.181	47 (32.2)	102 (26.5)	0.107	102 (24.6)	168 (21.4)	0.164
Headache	5 (1.9)	6 (1.5)	0.762	22 (15.1)	56 (14.5)	0.263	27 (6.5)	62 (7.9)	0.270
Myalgia	4 (1.5)	4 (1.0)	0.720	45 (30.8)	92 (23.9)	0.066	49 (11.8)	96 (12.2)	0.381
Cough	164 (61.2)	243 (60.6)	0.877	92 (63.0)	228 (59.2)	0.695	256 (61.8)	471 (59.9)	0.813
Sore throat	13 (4.9)	27 (6.7)	0.401	43 (29.5)	113 (29.4)	0.266	56 (13.5)	140 (17.8)	0.065
Hospitalized patients	84 (31.3)	131 (32.7)	0.719	6 (4.1)	44 (11.4)	0.016*	90 (21.7)	175 (22.3)	0.835
Only antiviral	111 (41.4)	3 (0.7)	0.001**	63 (43.2)	11 (2.9)	0.001**	174 (42)	14 (1.8)	0.001**
Only antibacterial	52 (19.4)	278 (69.3)	0.001**	20 (13.7)	238 (61.8)	0.001**	72 (17.4)	516 (65.6)	0.001**
Combination of antivirals and anti- bacterial	48 (17.9)	8 (2.0)	0.001**	46 (31.5)	10 (2.6)	0.001**	94 (22.7)	18 (2.3)	0.001**
Only anti-symptom- atic therapy	57 (21.3)	112 (27.9)	0.052	17 (11.6)	126 (32.7)	0.001**	74 (17.9)	238 (30.3)	0.001**
Total Antiviral	159 (59.3)	11 (2.7)	0.001**	109 (74.7)	21 (5.5)	0.001**	268 (64.7)	32 (4.1)	0.001**
Total Antibacterial	100 (37.3)	286 (71.3)	0.001**	66 (45.2)	248 (64.6)	0.001**	166 (40.1)	534 (67.9)	0.001**

*p<0.05

**p<0.01

Relationship between RAT results and drugs prescribed

It has been shown that 174 (42%) out of 414 RAT positive patients were medicated with only antivirals and in contrast with that, 516 (65.6%) out of 786 RAT negative patients were medicated with only antibacterial. Besides 94 (22.7%) RAT positive patients got both antiviral and antibacterial prescription. The relations of prescription content and RAT results for these three groups in both pediatric and adult groups were revealed as statistically significant ($p < 0.01$) (Figure 1). In a total of 786 RAT negative patients, 238 (30.3%) of them treated with only anti-symptomatic drugs, which was also statistically significant ($p < 0.01$) (Table 2).

Discussion

The rapid diagnosis of influenza infections is essential for early treatment and patient management. According to our knowledge, this is the first report which describes the utility of Influenza rapid antigen detection method on rational drug usage in Turkey. It is well known that the causative agents of upper or lower respiratory tract infections are cannot be distinguishable according to the early clinical signs which are defined as "influenza-like illness". According to the data of reference laboratories, the confidence of RAT has become a contradictive issue because of their susceptibility and specificity. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported that, during relatively low influenza period, the RAT has low positive predictive value. Therefore it has

been suggested that in the case of an critical decision, the RAT result should be confirmed [24]. However, WHO reported that RAT results should be regarded in case of rapid diagnosis and treatment are needed during the Influenza epidemics [20].

In the present study, in a total of 1200 cases, 414 (34.5%) of them were confirmed as influenza. It is well known that detection of some certain symptoms is associated with enhanced diagnostic accuracy. One of them is fever, which was observed in 89.6 % of 414 influenza RAT positive patients. Therefore our results showed that, there is a correlation between fever and RAT positivity. This result corroborates with previous data from United States, Japan, Mexico and China which shows the significant association between fever and influenza positivity [25, 26]. Monto et al. (2000) pointed out that "cough and fever" were the two best indicators and had positive predictive value (79%) for culture-proven influenza during the period of influenza circulating in the community [8]. D'Heilly et al. (2008) reported that "fever and cough" were common symptoms among individuals who have laboratory-confirmed influenza. Thus they suggested that "cough and fever" are 2.5 fold greater indicators for influenza infection [27]. Ciblak et al. (2009) reported that cough was the common symptom (68.7%) followed by fever $>38^{\circ}\text{C}$ (62.5%) in their study from Turkey [28]. In the present study, clinical signs apart from fever were not found to be correlated with RAT results and the incidence of weakness (102 patients), headache (27 patients), myalgia

(49 patients) and throat ache (56 patients) were lower than previously reported [8, 29]. These results proved that clinical signs mentioned, may be associated with any respiratory tract infectious agents which are very difficult to identify.

Another point of seasonal influenza infection is to decide if the patient should be hospitalized or not. It is well known that patients with chronic illnesses (cardiovascular, renal, liver, pulmonary, diabetes and immunosuppression) have >30-fold increase in risk of hospitalization and death. Oxygen/ventilator support, prolonged hospitalizations could be needed to achieve the truly patient management and prevent serious complications [30-32]. Although Bonner et al. (2003) suggested that RAT results are useful criteria for guiding clinical management decisions; in the present study, only 90 (21.7%) out of 414 RAT positive patients were hospitalized which 84 (31.3) of them were pediatric patients [12]. We assume that the reason for the hospitalization rates is because the hospital is a private medical center therefore patients and their relatives have economic concerns. In contrast with the present study, Castilla et al. (2016) reported that, hospitalized cases were more frequently aged 70 years or older (%61) who had major chronic conditions rate of 82% [33].

Another important result from the present study is related with rates of influenza types. According to data from public health institution of Turkey, in a total of 957 patients with acute respiratory tract infections, 215 (22.5%) of them were found to be influenza positive which 70% of them were type A [10]. Among the 414 RAT positive patients, type A was found to be more frequent (313 patients) which is consistent with (75.6%) previous results from Turkey (34). Another study conducted by Lee et al (2017) showed [35] that the prevalence of type A was found as 71.5% which is also lower than previous studies [30, 36, 37]. The reason of the difference in the prevalence of influenza subtypes could depend on the characteristics of study groups and the type of testing methods used (RT-PCR, RAT, cell culture, antibody detection).

The essential objective of the present study was to investigate the influenza RAT on rational drug prescription by clinicians. Therefore we also observed the content of prescriptions. In the present study, 300 (25%) out of total 1200 patients were prescribed antivirals, which only 268 (22.3%) of them were RAT positive while 32 (2.6%) were medicated with antivirals despite negative RAT results. Therefore it has been demonstrated that, clinicians may not always come to a decision according to RAT results because of their low susceptibility and specificity

ratios. Stein et al. (2005) suggested that during the influenza epidemics, the administrations of antiviral therapy may be appropriate to whom have both cough and fever [38]. Another study focusing on frequency of antiviral and antibacterial usage has been shown that, 91% of RAT positive patients with ILI symptoms received antiviral therapy [27]. Duman et al. (2013) reported that antiviral therapy was started 82.6% of their RAT positive patients and 56.8% of negative patients in the pediatric emergency department [39]. They also suggested that the patient's clinical manifestations and RAT results played a role to decide for treatment initiation. Therefore it has been estimated that, RAT results could be one of an effective indicator for reducing antibiotic usage.

As we know, usage of antibacterial drugs are not recommended for ILI especially during the influenza period. Despite all these suggestions the antibiotic prescriptions are shown to be very high in the present study. Moreover according to a cross-national database study of WHO in 2014, Turkey has been defined as the country which has the highest ratios of penicilins, cephalosporins and macrolides usage in all around the Europe [40]. According to "Rational antibiotic usage in human and animal health and antibiotic resistivity report of TUBA (Science Academy of Turkey), the insufficiencies of public health literacy and curriculum of medical schools on rational antibiotic usage, defects of social security institution and limitations on extensive investigations to determine the causative agents of ILI depending on different geographic regions are the main reasons of high antibiotic usage rates in Turkey [41].

It has been revealed that 700 (58%) of ILI diagnosed patients (386 pediatric / 314 adult population) were medicated with antibacterial drugs (only antibacterial and/or combined with antiviral drugs) which 76% (534 patients) of them were RAT negative and 24% of them (166 patients) were RAT positive. This results at least show that a positive RAT test has a improving effect on the unnecessary antibiotic prescribing. Even the frequency of antibiotic usage could be perceived as very high in GOP hospital, these ratios were lower than previous studies [27, 30, 42]. In relation to these, Canavaggio et al. (2017) reported that, some febrile ILI patients who were clinically pre-diagnosed in the emergency could not be confirmed with real-time PCR results or it was not possible to exclude bacterial co-infection [6].

Apart from all these significant relations mentioned in the present study, it has several potential limitations as well. We did not collect information about our patients' medical record



such as whom has chronic diseases, whom vaccinated, whom co-infected both with bacteria and influenza and duration of illness. We also could not compare RAT results with a reference test (cell culture or RT-PCR). It could also be interesting to observe the data about time from illness onset to specimen collection and source of the respiratory specimen, viral load, shedding, and discrimination of other possible etiologies (other viruses and bacteria).

Our results have shown that, even RAT results could not be confirmed with a reference test in the present study, it can still provide a rapid confirmation for clinical diagnosis which can lead a true treatment decisions such as possible prophylactic treatment of unvaccinated risk groups, reduce the infection rates of hospitalized patients, where there is a high risk of transmission and antibiotic usage. As a conclusion we would like to emphasize that, in Turkey the prevalence of antibiotic prescription rates are still very high. Therefore it seems that RAT can be used as an effective test for reducing of unnecessarily antibiotic prescription.

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.

Acknowledgments

The authors would like to specifically thank Prof. Dr. Mine Anđ Küçüker for her critical reading of the manuscript.

Ethical approval

Has been provided from Istanbul Yeni Yuzyil University Medical Faculty Research Ethics Committee. Meeting Date: 04.05.2017; No. 10.05.2017/026

References






1. Sakai T, Suzuki H, Sasaki A et al. Geographic and temporal trends in influenza like illness, Japan, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1822-26
2. World Health Organization. Influenza virus infections in humans (Accessed February 2014). Available at <www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf> Accessed March 02, 2018.
3. Ortiz JR, Sotomayor V, Uez OC et al. Strategy to enhance influenza surveillance worldwide *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1271-78
4. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of 11 commercially available rapid influenza diagnostic tests – United States, 2011-2012. *MMWR*. 2012; 61:873-76. Available at <www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6143a3.htm> Accessed March 02, 2018.
5. Zhang Y, Li L, Dong X et al. Influenza surveillance and incidence in a rural area in China during the 2009/2010 influenza pandemic. *PLoS One* 2014; 9: 115347.
6. Canavaggio P, Boutolleau D, Gouleta CH et al. Procalcitonin for clinical decisions on influenza-like illness in emergency department during influenza a (H1N1) 2009 pandemic. *Biomarkers* 2018; 23: 10-13.
7. Drinka PJ, Gravenstein S, Krause P et al. Non-influenza respiratory viruses may overlap and obscure influenza activity. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1087-93.
8. Monto A, Gravenstein S, Elliott M et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-47.
9. Kelly H, Birch C. The causes and diagnosis of influenza-like illness. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 305-309.
10. World Health Organization. Influenza Update N° 291. 2017. Available at <www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2017_06_12_surveillance_update_291.pdf> Accessed March 02, 2018.
11. Fiore AE, Fry A, Shay D et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60: 1-24.
12. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112: 363-67.
13. Jennings LC, Skopnik H, Burckhardt I et al. Effect of rapid influenza testing on the clinical management of paediatric influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2009; 3: 91-98.
14. Akazawa M, Sindelar JL, Paltiel AD. Economic costs of influenza-related work absenteeism. *Value Health* 2003; 6: 107-15.
15. Dutkowski R. Oseltamivir in seasonal influenza: cumulative experience in low- and high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 11-24.
16. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med* 2008; 10: 131.
17. Glezen WP. Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N. Engl J Med* 2008; 359: 2579-85.
18. Committee on Infectious Diseases. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1246-52.
19. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 500-11.

20. World Health Organization. 2005. Recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis; Geneva. Available at <www.who.int/influenza/resources/documents/RapidTestInfluenza_WebVersion.pdf> Accessed March 12, 2018.
21. <<http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>> Accessed March 12, 2018.
22. Barenfanger J, Drake C, Mueller T et al. R-Mix cells are faster, at least as sensitive and marginally more costly than conventional cell lines for the detection of respiratory viruses. *J Clin Virol* 2001; 22: 101–10.
23. <<https://www.alere.com/en/home/product-details/sd-bioline-influenza-ag.html>> Accessed April 12, 2018.
24. <<https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidlab.htm>> Accessed on 12 April 2018.
25. Cao B, Li XW, Mao Y et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 2507-17.
26. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 237-44.
27. D’Heilly SJ, Janoff EN, Nichol P et al. Rapid diagnosis of influenza infection in older adults: influence on clinical care in a routine clinical setting. *J Clin Virol* 2008; 42: 124–28.
28. Ciblak MA, Albayrak N, Odabas Y et al. Cases of influenza A (H1N1) v reported in Turkey, May-July 2009. *Eurosurveillance* 2009; 14: 19304.
29. Echevarría-Zuno S, Mejía-Aranguré JM, Mar-Obeso AJ et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *The Lancet* 2009; 374: 2072-79.
30. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* 2007; 167: 354-60.
31. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, et al. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293: 987-97.
32. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139: 321-29.
33. Castilla J, Martínez-Baz I, Navascués A et al. Network for Influenza Surveillance in Hospitals of Navarre. Comparison of influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient and inpatient influenza cases in older adults, northern Spain, 2010/11 to 2015/16. *Eurosurveillance* 2018; 23(2): 16-780.
34. Yıldırım D, Özdoğru DS, Şeflek B et al. Detection of influenza virus infections by molecular and immunofluorescence methods. *Mikrobiyoloji Bulteni* 2017; 51: 370-77.
35. Lee N, Choi KW, Chan PKS et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010; 65: 510-15.
36. Mese S, Akan H, Badur S et al. Analytical performance of the BD Veritor™ system for rapid detection of influenza virus A and B in a primary healthcare setting. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16: 481.
37. Ndegwa LK, Emukule G, Uyeki TM et al. Evaluation of the point-of-care Becton Dickinson Veritor™ Rapid influenza diagnostic test in Kenya, 2013–2014. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17: 60.
38. Stein J, Louie J, Flanders S et al. Performance characteristics of clinical diagnosis, a clinical decision rule, and a rapid influenza test in the detection of influenza infection in a community sample of adults. *Annals of Emergency Medicine* 2005; 46: 412-19.
39. Duman M, Gençpınar P, Özbek ÖA et al. Value of rapid antigen test for pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the pediatric emergency department. *Pediatric Emergency Care* 2013; 29: 612-16.
40. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 381-87.
41. <<http://www.tuba.gov.tr/tr/yayinlar/suresiz-yayinlar/raporlar/tuba-insan-ve-hayvan-sagliginda-akilci-antibiyotik-kullanimi-ve-antibiyotik-direnclilik-raporu>> Accessed August 03, 2018.
42. Ciesla G, Leader S, Stoddard J. Antibiotic prescribing rates in the US ambulatory care setting for patients diagnosed with influenza, 1997–2001. *Respir Med* 2004; 98: 1093–101.

■ Original Article

Age and gender related tooth loss and partial edentulism among the adulthoods

Yetişkin bireylerde yaş ve cinsiyet ile ilişkili diş kaybı ve parsiyel dişsizlik

Perihan OYAR¹ , Caner OZTURK^{*2} , Gulsen CAN³ , Pinar ALTINCI⁴ , Derya ERSEL⁵ 

¹Hacettepe University, School of Health Service, Dental Prosthetics Technology, Ankara/TURKEY

²Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Hatay/TURKEY

³Aydın University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, İstanbul/TURKEY

⁴University of Turku, Biomaterials Science, Turku/FINLAND

⁵Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Statistics, Ankara/TURKEY

Abstract

Aim: Despite the improvements in preventive measures and restorative techniques in dentistry, tooth loss still remains as a significant problem. The determination of the edentulism prevalence may provide a new perspective for the patient-oriented treatment alternatives. The aim of the study was to evaluate the influence of gender and age on the prevalence of tooth loss.

Material and Methods: The data were gathered from the randomly selected 722 diagnostic models obtained from the patients consulting to the Ankara University, Faculty of Dentistry, between 2015 and 2016. Models were evaluated under 6 groups as followings; full dentition, Kennedy Class I-IV and total edentulism. Each model was classified according to the gender and age. Statistical analysis were performed by using Chi-Square test and log-linear model analysis and odds ratios also calculated ($p < 0,05$).

Results: Gender has no effect on the edentulism whereas age significantly affects the number of tooth loss and the prevalence of edentulism. The loss prevalence of teeth 34, 36 and 37 was higher in females, while the tooth 24 loss was more common in male patients ($p < 0,05$).

Conclusion: The number of tooth loss and edentulism significantly increase with the age. However, there was no relation between gender and prevalence of tooth loss and edentulism. prevention measures for oral health should be increased in elderly people.

Keywords: tooth loss; partial edentulism; age; gender

Corresponding author*: Caner Öztürk, Hatay Mustafa Kemal University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, Hatay/TURKEY

E-posta: caner_ozturk86@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9549-2770

Received: 26.11.2017 accepted: 26.12.2017

Doi: 10.18663/tjcl.358078

Öz

Amaç: Koruyucu önlemler ve restoratif tekniklerdeki gelişmelere rağmen, diş kaybı günümüzde hala önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir toplumdaki dişsizlik oranının belirlenmesi hastalara özgü tedavi alternatiflerinin ortaya konulmasında yeni bir bakış açısı sağlayabilir. Bu bakımdan, çalışmamızda cinsiyet ve yaş faktörlerinin diş kaybı ve dişsizlik üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı'na 2015-2016 yılları arasında dişsizlik tedavisi için başvuran hastalardan (188 kadın, 173 erkek hasta; yaş aralığı 28-79) 722 adet maksiller ve mandibular teşhis modeli elde edilmiştir. Tüm modeller tam dişli, Kennedy Sınıf I-IV ve tam dişsiz olmak üzere 6 grup altında incelenmiştir. Her bir model hastanın yaş ve cinsiyetine göre sınıflandırılmıştır. Ki-kare testi ve log-lineer model analizi ile istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır ($p < 0,05$). Ayrıca odds oranları da hesaplanmıştır.

Bulgular: Yaş, diş kaybı ve dişsizlik üzerinde etkili bir faktör olarak bulunurken ($p < 0,05$), cinsiyet ile diş kaybı ve dişsizlik arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Cinsiyet esas alındığında, 34, 36 ve 37 numaralı dişlerin kaybı bayanlarda daha yaygın görülürken ($p < 0,05$), 24 numaralı diş kaybı oranı erkeklerde daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Sonuç: Yaş ile birlikte diş kaybı ve dişsizlik önemli oranda artması ancak cinsiyet ile diş kaybı ve dişsizlik arasında önemli bir ilişki bulunmaması, ağız sağlığını koruyucu önlemlerin ileri yaşlardaki bireylerde artırılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: diş kaybı; parsiyel dişsizlik; yaş; cinsiyet

Introduction

Despite the advances in preventive dentistry, there is still an increase in the rate of edentulous patients [1,2]. Oral health, affects general health considerably, is directly related to quality of life. Until recently, the importance of general health status in terms of quality of life has been more important, but over time the relationship with oral health has gain popularity [3].

Tooth loss, one of the most important indicators of oral health, is in the relationship with specific diseases, age, sex, oral hygiene, socioeconomic factors, uncontrolled chewing forces, gingivitis, and periodontitis. Functional, phonation and aesthetic disorders resulting from tooth loss are the factors that affect the dental, general health and quality of life of the patient and should be treated [1]. According to the World Health Organization, an adult must have a minimum of 21 functional teeth in order to be able to function properly [4]. Despite the decreasing rate of toothloss in individuals aged 65-74 in our society, only 7.5% of individuals aged 70-74 have 21 functional teeth. In general, about 87.6% of elderly individuals still do not have a minimum of 21 teeth [1].

Partial edentulousim can be described clinically as the presence of any missing tooth in the upper or lower jaw. Generally, Kennedy classification was used to classify partial edentulousim. This classification is divided into four basic classes according to the position of the teeth and toothless area on the arches [5].

Kennedy Class I: Bilateral edentulous area located posterior to the remaining natural teeth.

Kennedy Class II: Unilateral edentulous area located posterior to the remaining natural teeth.

Kennedy Class III: Unilateral edentulous area with natural teeth both anterior and posterior to the area.

Kennedy Class IV: Single but bilateral (crossing the midline) edentulous area located to the anterior of the remaining natural teeth.

The Kennedy classification is subdivided into subclasses called modification for classes with additional toothless area with the modification classification of Applegate and this clasification is the most widely accepted classification in dentistry [6].

In 1920, Dr. E. Cummer reported that there were about 65,000 combinations between teeth and toothless area in a single jaw, in the classification of partial edentulousim and that the maxilla had more than 131.30 in this variety [7]. Some studies stated that tooth loss was more common for male than female, contrary to this; some studies stated that females lost more teeth than males and were more prone to toothloss than males. In addition, in some studies it has been determined that premolar and molar teeth are the most commonly missed teeth [10, 11, 12].

It was stated that the most common class in most countries was Kennedy Class III [13,14], whereas in Turkish pouplation

the most common partial edentulousim was Kennedy Class I and the least common partial edentulousim was Kennedy Class IV and the prevalence of tooth loss was high (73%) [15].

The aim of this study is to evaluate the effect of age and gender on the partial edentulism classification and tooth loss of the Turkish population in Ankara region. The nullhypothesis of this study is that age and gender have no effect on tooth loss and partial edentulism distribution, and no differences on the distribution rate of Kennedy classification in Ankara region.

Material and Methods

This study was conducted in Ankara University, Faculty of Dentistry Department of Prosthodontics between 2015 and 2016. Randomly selected total number of 722 lower and upper

jaw diagnostic models, obtained from 361 individuals, 188 female (52.1%) and 173 male (47.9%) from 28 to 79 years ages, were examined in this study. Age distrubiton of the individuals were as, 5 (1.4%) under 35 ages; 53 (14.7%) between 36-45 ages; 150 (41.6%) between 46-55 ages; 120 (33.2%) between 56-65 ages; 30 (8.3%) between 66-75 ages and 3 (0.8%) 76 or greater. Upper and lower jaw models were divided into 6 different subgroups respectively; (0) full dentate, (1) Kennedy Class I,(2) Kennedy Class II, (3) Kennedy Class III, (4) Kennedy Class IV, (5) total edentulism. The groups were evaluated in terms of partial edentulism, tooth loss, Kennedy classification considering by age and gender (Table 1). This study has been provided local ethics committee and informed consents were obtained from all participants.

Table 1. Percentage of groups according to age and gender

Groups	0				1				2				3				4				5			
	f		m		f		m		f		m		f		m		f		m		f		m	
Age	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
35 ≥	2	1.1	0	0	4	2.1	0	0	1	0.53	0	0	2	1.1	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0
36-45	13	6.9	11	6.4	23	12	24	13.9	7	3.72	6	3.5	8	4.3	6	3.47	1	0.5	0	0	4	2.1	3	1.7
46-55	11	5.9	12	6.9	65	35	59	34.1	41	21.8	36	21	22	12	22	12.7	2	1.1	4	2.3	11	5.9	15	8.7
56-65	8	4.3	6	3.5	58	31	63	36.4	23	12.2	19	11	18	9.6	6	3.47	2	1.1	2	1.2	21	11	14	8.1
66 ≤	3	1.6	2	1.2	12	6.4	17	9.83	11	5.85	4	2.3	1	0.5	6	3.47	0	0	0	0	1	0.5	9	5.2

*f = female
*m= male

Statistical Analysis

Chi-Square test and logarithmic linear model analysis were used to determine the statistical significance (p<0,05). Odds ratios between the variables were also calculated to confirm the statistical data.

Results

The percentage of Kennedy classification for maxilla and mandible from high to low is Kennedy I, II, III, full dentate, total edentulism and Kennedy IV respectively. According to results of the study, tooth loss and Kennedy classification differences observed between female and male individuals (sex) were not statistically significant.

The age factor was found to be statistically significant (p≤0.05). The Kennedy classifications showed statistically different percentage for both maxilla and mandible in age groups (Figure 1). Age factor also have significant effect on the tooth loss for both maxilla and mandible in age groups.

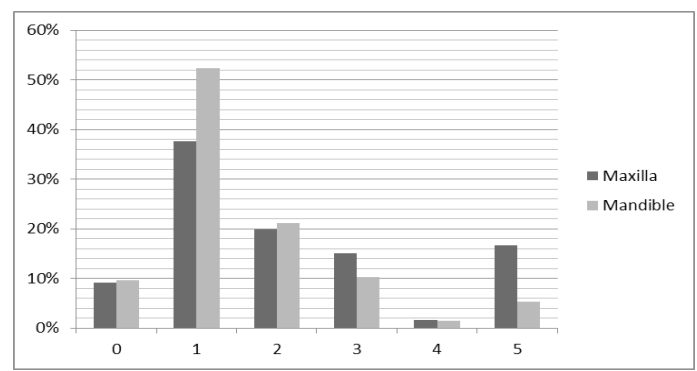
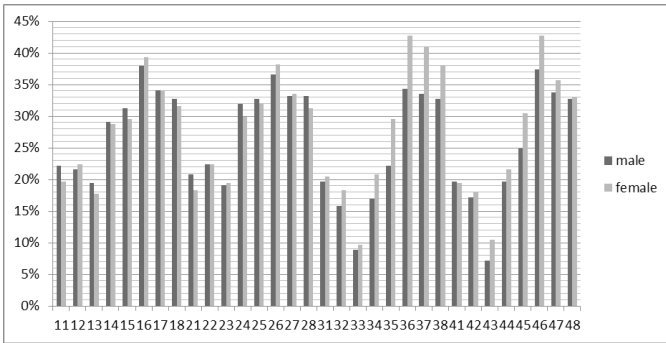


Fig 1. Distrubition of the edentulism according to groups for both maxilla and mandible

The highest prevalence of missing teeth according to sex factor was 46 (female 42.7% male 37.45%), 16 (f 39.3%, m 38%) and 36 (f 42.7%, m 34.3%), respectively and the lowest prevalence was 43 (f 10.5%, m 7.2%) and 33 (f 9.7%, m 8.9%), respectively, but these differences were not statistically significant (Figure 2). Females lost their 35, 36 and 37 (p ≤ 0.10) more than males, while the males lost their 24 (p ≤ 0.05) more than females.



The loosen teeth according to age groups are shown in Table 2. In our study, the lower premolar teeth loss (teeth with 34, 35, and 44) found to be highest percentage at the 46-55 aged, 56-65 aged, 66-75 aged and 76≤ aged groups ($p \leq 0.05$). Similarly, the loss of upper teeth was found to be higher in individuals between the ages of 56-65 ($p \leq 0.05$).

Fig 2. Distrubiton of tooth loss according to gender

Table 2. Percentage of tooth loss according to age groups										
Age	35 ≥ (n=5)		36-45 (n=53)		46-55 (n=150)		56-65 (n=120)		66 ≤ (n=33)	
Tooth Number	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
11	0	0	15	28.3	51	34.0	68	56.7	17	51.5
12	0	0	18	34.0	55	36.7	66	55.0	20	60.6
13	0	0	15	28.3	47	31.3	58	48.3	14	42.4
14	1	20	23	43.4	77	51.3	84	70.0	24	72.7
15	1	20	29	54.7	84	56.0	85	70.8	21	63.6
16	3	60	35	66.0	115	76.7	100	83.3	26	78.8
17	2	40	30	56.6	99	66.0	94	78.3	21	63.6
18	2	40	30	56.6	92	61.3	88	73.3	20	60.6
21	0	0	14	26.4	47	31.3	64	53.3	16	48.5
22	0	0	15	28.3	60	40.0	71	59.2	16	48.5
23	0	0	15	28.3	52	34.7	56	46.7	16	48.5
24	1	20	26	49.1	84	56.0	85	70.8	27	81.8
25	1	20	29	54.7	93	62.0	89	74.2	22	66.7
26	2	40	37	69.8	112	74.7	93	77.5	26	78.8
27	2	40	32	60.4	98	65.3	87	72.5	22	66.7
28	2	40	31	58.5	92	61.3	86	71.7	22	66.7
31	2	40	13	24.5	57	38.0	56	46.7	17	51.5
32	2	40	12	22.6	45	30.0	50	41.7	14	42.4
33	1	20	6	11.3	30	20.0	23	19.2	7	21.2
34	2	40	8	15.1	57	38.0	54	45.0	15	45.5
35	3	60	14	26.4	82	54.7	71	59.2	17	51.5
36	5	100	34	64.2	114	76.0	99	82.5	26	78.8
37	4	80	35	66.0	108	72.0	97	80.8	25	75.8
38	3	60	30	56.6	102	68.0	95	79.2	25	75.8
41	2	40	14	26.4	58	38.7	52	43.3	15	45.5
42	2	40	13	24.5	50	33.3	48	40.0	14	42.4
43	1	20	8	15.1	27	18.0	23	19.2	5	15.2
44	1	20	12	22.6	60	40.0	58	48.3	18	54.5
45	2	40	21	39.6	85	56.7	71	59.2	21	63.6
46	5	100	37	69.8	119	79.3	101	84.2	27	81.8
47	5	100	33	62.3	98	65.3	90	75.0	25	75.8
48	4	80	29	54.7	93	62.0	87	72.5	24	72.7



Discussion

Null hypothesis of the study, age and gender have no effect on tooth loss and partial edentulism distribution, and no differences on the distribution rate of Kennedy classification in Ankara region, was mainly rejected. The findings confirmed that age have a significant effect on the prevalence of tooth loss and partial edentulism, but it was found that gender have no effect on the prevalence of tooth loss and partial edentulism. In addition, it was found that Kennedy Class I have the highest distribution rate.

The prevalence of tooth loss and partial edentulism may differ between countries and regions due to different factors such as socioeconomic status, education, gender and age. In our study, the effect of age and gender factors on the prevalence and classification of tooth loss and partial edentulism were investigated. Although the prevalence of partial edentulism showed differences between the male and female, these differences were not statistically significant. Doğan and Gökalp also reported similar results with our study [1]. In our study, it was found that women lost their 35, 36 and 37 number teeth more than males and males lost their 24 more than females, but these results are not statistically significant.

Previous studies, conducted on patients using partial prosthesis in Turkey, have reported that about 87.6% of individuals aged 65-74 still do not have minimum functional teeth. Our study was performed on patients who referred to Ankara University Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics and the number of missing teeth was found to 21-25. It was determined that the molars and premolars were the highest lost rate respectively for both maxilla and mandible. In our study, the lower premolar teeth loss (teeth with 34, 35 and 44) found to be highest percentage at the 46-55, 56-65, 66-75 aged and $66 \leq$ aged groups ($p \leq 0.05$). Similarly, the loss of upper teeth was found to be higher in individuals between the ages of 56-65 ($p \leq 0.05$). Görgün et al. reported that premolars were the least lost between the ages of 55-64 [16] and Bocutoğlu et al. reported that the most lost teeth were molars [17]. These results suggest that the molar teeth are the earliest lost and it may be associated with earliest eruption and rotten. Our study was performed on randomly selected diagnostic models of the patients who were randomly referred to Ankara University Faculty of Dentistry Department of Prosthodontic, thus socio-demographic characteristics of

the study is below a certain limit. Other studies, conducted in different countries and state hospitals, also have certain socio-demographic characteristics which parallel to our study [18, 19]. Kennedy Class I was the most commonly partial edentulism in for both maxilla and mandible and Kennedy Class IV was observed in the lowest commonly partial edentulism. Our findings are similar with studies conducted in Japan [15, 21]. In addition some studies show that Kennedy Class III is more prevalent partial edentulism in developing countries (Jordan, Kazakhstan, Saudi Arabia) [14, 15, 22].

Sadig and Idowu reported that prevalence of Kennedy Class I and II were the highest in female aged 45-64 due to increasing tooth loss with increasing age [14]. In parallel to our study, Ergun et al. & Polychronakis et al. found that Kennedy Class I has the highest prevalence and Kennedy Class IV has the lowest [23, 24]. Ergun also found that Kennedy I has the highest prevalence for mandible and Kennedy Class II has the highest prevalence for maxilla [23]. In a study on the individuals who used the partial removable prosthesis, Curtis et al. reported that Kennedy Class II was the most common class for the maxilla and Kennedy I for the mandible and the distribution of Kennedy classification was Kennedy Class I (40%), II (33%), III (18%) and IV (9%), respectively [25]. The Kennedy Class I was the most common in people aged 40-60, but the Kennedy Class III was seen most frequently in people aged 41-50 [25]. According to these results, it can be concluded that the distribution of tooth loss shows different characteristics in different regions and ages. In previous studies, conducted in different years and clinics in Ankara region, it was stated that Kennedy Class I is the most common class and Kennedy Class IV is the least most common class, and these studies obtain similar results to our studies [15, 23, 26, 27, 28]. According to these results, it can be concluded that there was no difference in the distribution of Kennedy classification over a period of 35 years in Ankara region.

Many factors such as age, gender, oral hygiene, socioeconomic factors, uncontrolled chewing forces, oral hygiene habits, regular dental control, gingivitis and periodontitis affect the prevalence of tooth loss and partial edentulism, but in our study only the effects of the gender and age on tooth loss and partial edentulism were evaluated. Thus, the effects of other factors on tooth loss and partial edentulism should be investigated with further studies. Additionally, our study was conducted on a certain number of patients who referred to the Ankara University,

Faculty of Dentistry. Further investigations in different regions are needed to assess the prevalence of tooth loss and partial edentulism and changes in the Turkish population.

Conclusion

With the limitation of the study it can be concluded that; Age has a significant effect on the partial edentulism distribution and tooth loss for both maxilla and mandible ($p \leq 0.05$). Gender has no significant effect on partial edentulism distribution and tooth loss. The most common partial edentulism is Kennedy I and the least common partial edentulism is Kennedy IV. Premolar teeth were lost in mandible more than maxilla for over 46 years age people. Incisors have been lost more for 56-65 age range and molar teeth are the most common lost teeth. Women lost their lower premolar teeth more than men. Health care maintenance and preventive measures should be encouraged in the elderly.

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. Doğan BG, Gökalp S. Tooth loss and edentulism in Turkish elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 162-66.
2. Bourgeois D, Nihtila A, Mersel A. Prevalence of caries and edentulousness among 65-74-year-olds in Europe. *Bull. World Health Organ* 1998; 76: 413-17
3. Petersen P, Yamato T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Program. *Community Dent. Oral Epidemiol* 2005; 33:81-92
4. Steele JG, Treasure E, Pitts NB, Morris C, Bradnock G. Total tooth loss in the United Kingdom in 1998 and implications for the future. *Br Dent J* 2000; 189: 598-603.
5. Skinner CN. Classification of removable partial dentures of based upon the principles of anatomy and physiology. *J Prost Dent* 1958; 9: 240-46.
6. Applegate OC. The rationale of partial denture choice. *J Prosthet Dent* 1960; 10: 891-907
7. Cummer WE. Possible combinations of teeth present and missing in partial dentures. *Oral Health* 1920; 10: 421-26
8. Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa MLR, da Silva DD, Pucca Jr GA. Correlates of partial tooth loss and edentulism in the Brazilian elderly. *Community Dent. Oral Epidemiol* 2007; 35: 224-32.
9. Kida IA, Astrom AN, Strand GV, Masalu JR. Clinical and socio-behavioral Correlates of tooth loss: a study of older adults in Tanzania. *BMC Oral Health* 2006; 6-5
10. Fure S, Zickert I. Prevalence of tooth loss and dental caries in 60, 70 and 80-year-old Swedish individuals. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 137-42.
11. Islas-Granillo H, Borges-Yañez SA, Lucas-Rincón SE et al. Edentulism risk indicators among Mexican elders 60-year-old and older. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 53: 258-62.
12. Marcus SE, Drury TF, Brown LI, Zion GR. Tooth retention and tooth loss in the permanent dentition of adults: United States, 1988-1991. *J Dent Res* 1996; 75: 684-95.
13. AL-Dwairi ZN. Partial edentulism and removable denture construction: a frequency study in Jordanians. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2006; 14: 13-17.
14. Sadig WM, Idowu AT. Removable partial denture design: A study of a selected population in Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract* 2002; 3: 40-53.
15. Keyf F. Frequency of the various classes of removable partial denture and selection of major connector and direct/indirect retainer. *Turk J Med Sci* 2001; 31: 445-49.
16. Görgün S, Özperk G, Yazıcıoğlu B. A survey of the reasons for the extractions of permanent teeth. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 1995; 2: 15-18.
17. Bocutoğlu Ö, Dayı E, Çelenk P, Yılmaz B. Diş çekim nedenleri üzerine bir araştırma. *Atatürk Üniv. Diş Hek Fak Derg* 1994; 4: 59-66.
18. Wong MC, McMillan AS. Tooth loss, denture wearing and oral health-related quality of life in elderly Chinese people. *Community Dent Health* 2005; 22: 91-97
19. Yamazaki M, Inukai M, Baba K, John MT. Japanese version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-J). *J Oral Rehabil* 2007; 34: 159-68.
20. Soe KK, Gelbier S, Robinson PG. Reliability and validity of two oral health related quality of life measures in Myanmar adolescents. *Community Dent Health* 2004; 21: 306-11.
21. Enoki K, Ikebr K, Hazeyama T. Prevalence of partial denture and selection of major connector and direct/indirect retainer. *Turk J Med Sci* 2001; 31: 445-49.
22. Charyeva OO, Altynbekov KD, Nysanova BZ. Kennedy Classification and Treatment Options: A Study of Partially Edentulous Patients Being Treated in a Specialized Prosthetic Clinic. *J Prosthodont* 2012; 21: 177-80.



23. Ergün G, Çekiç I. Evaluation of removable partial denture patients who applied to university of Gazi, Faculty of Dentistry, Department of Prosthetic Dentistry. GU Dişhek Fak Derg 2005; 22: 175-80
24. Polychronakis N, Sottiriou M, Zissis A. A survey of removable partial denture casts and major connector designs found in commercial laboratories. J Prosthodont 2013; 22: 245-49.
25. Curtis DA, Curtis TA, Wagnild GW. Prevalence of various classes of removable partial dentures. J Prosthet Dent 1992; 67: 664-67.
26. Ulusoy M, Pamir AD. Bölümlü protez kliniğine başvuran hastalarda dişsizliğin dağılımı. A.ü. Diş Hek Fak Derg 1997; 4: 1.
27. Güldağ UM. Investigation of the Distribution of the Removable Partial Denture Patients In Relation Partial to Age Groups. E.Ü Diş Hek Fak Derg 1989; 10: 107-14.
28. Güzel KH, Niğiz R, Eskimez Ş, Yazanel T, Zenginül A. The Distribution Of Edentulism Of 119 Partial Edentulous Patients According to Kennedy Classification. Atatürk Ü. Diş Hek Derg 1996; 6: 9-14.

■ Orjinal Makale

Bir devlet hastanesi acil servisinde kırık tanısı alan hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of patients diagnosed with fracture in an emergency department of a public hospital

Çağdaş PAMUK* 

Medical Park Silivri Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kırık olguları günümüzde aktif yaşamın artmasıyla birlikte giderek artış göstermektedir. Bu çalışmada Kars Harakani Devlet Hastanesinde kırık tanısı almış hastaların, demografik özelliklerini ve nasıl tedavi edildiklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Veriler Haziran 2016-Kasım 2018 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, travmanın şekli, tanısı ve hastaya uygulanan tedaviler tespit edildi. Tüm veriler SPSS version 13 programında analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalarının 489'u (%81,6) erkektir, yaş ortalaması 35,6±29,4'dür. Ayaktan tedavi edilen hastaların %12,8'ine nöbetçi acil uzmanı müdahale etmiştir. Yatış yapılan 469 hastanın yatırıldığı servise göre dağılımı incelendiğinde 337'si (%71,8) ortopedi servisine yatırılmıştır. Ortopedi yatışı yapılan hastaların %11,3'ünü (n:53) radius-ulna kırıkları oluşturmaktadır. Ortopedi servisine yatırılan hastaların 272'sine (%80,7) cerrahi tedavi, 65'ine (%19,2) konservatif tedavi uygulanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak acil serviste kırık tanısı alan hastaların önemli bir kısmının, ortopedi kliniği tarafından değerlendirildiği ve önemli bir kısmının güncel ortopedik literatüre göre cerrahi olarak tedavi edildiği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: kırık tedavisi; acil servis; ortopedi

Sorumlu Yazar*: Çağdaş Pamuk, Medical Park Silivri Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul/TÜRKİYE

E-posta: cagdasipamuk@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6766-4969

Gönderim: 14.02.2019 kabul: 06.05.2019

Doi: 10.18663/tjcl.526935

Abstract

Aim: Fracture cases are increasing with active life. In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics and treatment of patients diagnosed with fracture in Kars Harakani State Hospital.

Material and Methods: The data were retrospectively obtained from the registration system of Kars Harakani State Hospital between June 2016 and November 2018. Age, gender, type of trauma, diagnosis and treatment of the patients were determined. All data were analyzed in SPSS version 13 program.

Results: 489 (81.6%) of the patients were male and the mean age was 35.6 ± 29.4 . 12.8% of the outpatients were treated by emergency medicine specialist. When the distribution of 469 patients according to the service was evaluated, 337 (71.8%) were hospitalized in the orthopedics service. 11.3% (n: 53) of the patients who underwent orthopedics constitute the radius-ulna fractures. Surgical treatment was applied to 272 (80.7%) patients and conservative treatment was applied to 65 (19.2%) patients.

Conclusion: As a result, it should be kept in mind that a significant proportion of the patients diagnosed with fracture in the emergency department are evaluated by the orthopedics clinic and that a significant proportion of them are treated surgically according to the current orthopedic literature.

Keywords: fracture treatment; emergency room; orthopaedics

Giriş

Kırık olguları günümüzde aktif ve sosyal yaşamın artmasıyla birlikte artış göstermektedir[1,2] Sosyal hayatta insanlar çeşitli düşük ya da yüksek enerjili travmalara maruz kalmakta ve bunların bir kısmında çeşitli vücut bölgelerinde kırıklar oluşabilmektedir.[3-5]

Trafik kazaları gibi yüksek enerjili travmalar yüksek oranda hayati tehlike ve kalıcı sakatlık bırakabilecek kırıkların oluşmasına neden olabilirken, basit düşmeler sonucu oluşan kırıklarda hayati tehlike olasılığı düşmekle birlikte fonksiyon ve iş gücü kaybına neden olabilmektedir.[6-8]

Kırık hastalarının ilk değerlendirmesinin yapıldığı bölüm olan acil servislere hastaların bir bütün olarak değerlendirilip ilgili bölümler tarafından gerekli konsültasyonlarının yapılması, en az fonksiyon ve iş gücü kaybı ile hastaların tedavi edilmesi açısından önem taşımaktadır[9,10]

Bu araştırmada acil serviste kırık tanısı alan hastaların, demografik özelliklerinin, yaralanma mekanizmalarının ve hangi bölümler tarafından nasıl tedavi edildiklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Haziran 2016-Kasım 2018 tarihleri arasında acil servise başvuran ve kırık tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Kars Harakani Devlet Hastanesi yönetiminden izin alındı. Bu çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmanın verileri acil servis ve ortopedi servis kayıtları üzerinden toplandı. Hastalardan imzalı aydınlanmış onam formları alındı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), travmanın şekli, hastanın tanısı, hastaya uygulanan tedaviler, tedavilerin ayakta ya da yatarak olması, ayakta

hastaların tedavilerinin acil uzmanı tarafından ya da ortopedi uzmanı tarafından uygulanması, yatan hastaların hangi bölümler tarafından yatırıldığı, operasyon oranları, operasyon çeşitleri ve yatış süreleri kaydedildi. Kayıtlar MS Excell programı kullanılarak kaydedildi ve istatistiksel analizler "SPSS version 13" paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart hata ve frekans (n, %) olarak sunulmuştur. İstatistiksel metot olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Veriler tablolarda birey sayısı, %'si şeklinde belirtilip % dağılımları verilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Kars Harakani Devlet Hastanesi acil servisinde Haziran 2016-Kasım 2018 tarihleri arasında kırık tanısı almış hasta sayısı 599'dur. Kırık hastalarının 489'u (%81,6) erkek 110' u (%18,3) kadındır. Erkek olgular istatistiksel olarak anlamlı derecede çoğunluktadır ($p < 0,05$). Çalışmaya alından hastaların yaş ortalaması $35,6 \pm 29,4$ 'dür. Acil serviste kırık tanısı almış hastaların 130'u (%21,7) ayakta tedavi almış, 469'u (%78,2) yatırılarak tedavi edilmiştir. Ayaktan tedavi edilen hastaların %12,8'ine nöbetçi acil uzmanı müdahale etmiş olup, %87,2'sine diğer branş uzmanları icabet ederek müdahale etmiştir. Diğer branş hekimleri tarafından yapılan müdahale istatistiksel anlamlı oranda fazladır ($p < 0,05$)

Yatış yapılan 469 hastanın yatırıldığı servise göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu hastaların 337'si (%71,8) ortopedi servisine, 99'u (%21,1) beyin cerrahisi servisine, 12'si (%2,5) plastik cerrahi servisine, 9'u (%1,9) kulak burun boğaz servisine, 6'sı (%1,2) çocuk cerrahisi servisine, 6'sı (%1,2) genel cerrahi servisine yatırılmıştır. Kırık hastalarının ortopedi servisine yatırılma oranları istatistiksel anlamlı oranda fazladır ($p < 0,05$).

Tablo 1. Yatırılarak tedavi edilen hastaların yatırılan bölüme göre dağılımı

	Ortopedi	Beyin Cerrahisi	Plastik Cerrahi	Kulak Burun Boğaz	Çocuk Cerrahisi	Genel Cerrahi	Toplam
Sayı	337	99	12	9	6	6	469
%	71,8	21,1	2,5	1,9	1,2	1,2	100

Kırık tanısı alan hastaların, kırığın oluş şekline göre dağılımı Tablo 2. de gösterilmiştir. Buna göre %48,9 (n:293) ile en fazla oranı düşme sonucu oluşan kırıklar oluşturmaktadır. Bunu %25,8 (n:155) ile trafik kazaları takip etmektedir.

Tablo 2. Kırığın oluş şekline göre hastaların dağılımı

	Sayı	%
Düşme	293	48,9
Trafik Kazası	155	25,8
Spor Yaralanması	46	7,6
İş kazası	43	7,1
Ağırlık Altında Kalma	34	5,6
Darp	16	2,6
Ateşli Silah Yaralanması	12	2,0
Toplam	599	100

Kırık hastalarının en yüksek oranda yatırıldığı servis olan ortopedi servisine yatırılan hastaların ortopedik tanıları ve bu tanıların % dağılımları Tablo 3.'te gösterilmiştir. Buna göre %11,3 (n:53) oranla radius-ulna kırıkları en yüksek orana sahiptir. Kırıkların tanılarının dağılımı açısından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Ortopedi servisine yatırılan hastaların 272'sine (%80,7) cerrahi tedavi, 65'ine (%19,2) konservatif tedavi uygulanmıştır ($p<0,05$). Ortopedi servisinde cerrahi tedavi uygulanan hastalara uygulanan cerrahinin çeşitleri Tablo 4.'te gösterilmiş olup %58,8 (n:160) oranla açık redüksiyon internal fiksasyon (ARİF) operasyonu en yüksek oranda uygulanan operasyondur ($p<0,05$). Konservatif tedavi uygulan hastalara uygulanan

Tablo 3. Ortopedi servisine yatırılan hastaların tanılarına göre dağılımı

	Sayı	%
Radius-Ulna	53	11,3
Fibula	31	9,1
Humerus alt uç	31	9,1
Femur proksimal uç	22	6,5
Tibia alt uç	21	6,2
Falangeal	21	6,2
Metatarsal	19	5,6
Femur diafiz	17	5,0
Tibia proksimal uç	17	5,0
Humerus proksimal uç	16	4,7
Tibia diafiz	15	4,4
Metakarpal	12	3,5
Humerus diafiz	11	3,2
Karpal	9	2,6
Femur distal uç	8	2,3
Klavikula	8	2,3
Tarsal	7	2,0
Skapula	6	1,7
Pelvis	6	1,7
Asetabulum	4	1,1
Vertebra	3	0,8
Toplam	337	100

tedavi Tablo 5.'te gösterilmiştir. %50,7 ile en yüksek oranla kapalı redüksiyon uygulanmıştır ($p<0,05$).

Ortopedi servisine yatırılan 337 hastanın ortalama yatış süresi $10,3\pm 8,1$ 'dir. Konservatif tedavi alanlar $5,8\pm 3,1$ gün, cerrahi tedavi alanlar $13,8\pm 6,9$ gün yatarak tedavi görmüşlerdir. Konservatif tedavi alanlar ile cerrahi tedavi alanlar karşılaştırıldığında farklılık anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 4. Ortopedi servisinde cerrahi tedavi gören hastalara uygulanan tedavi çeşitleri

	Açık redüksiyon internal fiksasyon	Kapalı redüksiyon internal fiksasyon	Artroplasti	Eksternal fiksasyon	Ampütasyon	Diğer	Toplam
Sayı	160	42	11	15	1	43	272
%	58,8	15,4	4,0	5,5	0,3	15,8	100

Tablo 5. Ortopedi servisinde uygulanan konservatif tedavi çeşitleri

	Kapalı redüksiyon	Traksiyon	Korse	Hemogram takibi	Diğer	Toplam
Sayı	33	4	3	8	17	65
%	50,7	6,1	4,6	12,3	26,1	100

Tartışma

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması ve verilerin tamamının elektronik sistemden değil, bir kısmının basılı dosya sisteminden elde edilmiş olmasıdır.

Daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi travma olgularında erkek hastaların daha yüksek bir oranı oluşturduğu bildirilmiştir[11,12]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kırık olgularında %81,6 oranla erkek hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı aynı hastanede yapılan başka bir çalışmada geriatrik popülasyonda acil servisten ortopedi servisine yapılan yatışlarda kadın hastaların daha fazla olduğu bildirilmiştir[13]. Ancak bu çalışmada geriatrik popülasyon değerlendirmeye alınmış olup tüm yaş grupları incelendiğinde erkek hastaların çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş ortalaması 35,6±29,4'tür. Travma maruziyeti ve buna bağlı kırık oluşmasının daha çok aktif yaşam ve aktif yaşam beklentisi olan yaş gruplarında görüleceği düşüncesindeyiz. Daha önceki çalışmalarda da bu bulgu desteklenmektedir[14,15].

Kars Devlet Hastanesi acil servisinde çalışmamızın yapıldığı zaman aralığında acil serviste nöbetçi acil servis uzmanı 24 saat esasına göre çalışmaktaydı. Kırık tanısı ve erken dönem tedavisi acil servis uzmanlığı çekirdek eğitim programında bulunmaktadır[16-18] Yatış gerektirmeyen olduğu pozisyonda alçı-atel ile tespit edilecek kırıklara acil uzmanın müdahale ettiği ve bunun %12,8'lik bir oranı oluşturduğu görülmüştür.

Kırık hastalarının %71,8 oranla ortopedi servisine yattığı görülmektedir. Vücut yüzey alanı düşünülüğünde ortopedi tüm lokomotor sistem travmasının tanı ve tedavisini üstlenen bölüm olması sebebiyle en yüksek yatış oranına sahiptir[19,20]. Ancak hasta bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Travmanın vücuttaki sistemik etkileri sıvı-elektrolit dengesi, renal fonksiyonların takibi ve diğer sistemler tek bir bölgeye odaklanılarak göz ardı edilmemelidir[21] Çalışmamızda genel cerrahi servisinde takip edilen hastaların bir kısmının pelvis kırığı olduğu görülmüştür. Batın içi organ patolojilerin takibi amacıyla genel cerrahi servisi tarafından takip edilmişlerdir.

Düşük enerjili travmalar toplumda daha sık görülmektedir[22]. Buna bağlı olarak da en sık görülen kırık bölgelerinden olan radius-ulna kırıkları ile tüm yaş gruplarında sıklıkla karşılaşılmaktadır[23]. Düşük enerjili travmalarla oluşan pelvis ve femur kırıkları daha çok geriatrik popülasyonda görülmektedir[24,25]. Çalışmamız kırık oluş mekanizmasına

göre incelendiğinde en yüksek oranı düşmeye bağlı olan kırıklar oluşturmaktadır ve mevcut literatür verileriyle uyumludur.

Ortopedi servisine yatırılan hastaların %80,7'sine cerrahi tedavi uygulanması, günlük ortopedi pratiğinde yatış endikasyonu olan hastaların çoğunlukla cerrahi tedavi gerektirecek hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Öte yandan konservatif tedavi uygulanan hastaların %50,7' kapalı redüksiyon ve alçı-atel uygulaması yapılmıştır ve çoğunlukla ayaktan kompartman takibi yapılmak üzere poliklinik takipleri yapılmaktadır. Yatış süreleri kıyaslandığında da cerrahi yapılan hastaların maruz kaldığı travma daha yüksek enerjili olup, ağrı, kanama miktarı, yara yerine pansuman gerekliliği gibi etkenlerle yatış sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak acil serviste kırık tanısı alan hastaların önemli bir kısmının, ortopedi kliniğince değerlendirildiği ve bunlarında önemli bir kısmının güncel ortopedik literatüre göre cerrahi olarak tedavi edildiği akılda tutulmalı ve tanı koyulduğunda ortopedi kliniğinden görüş alınmasını önermekteyiz.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Ege R. Travmatoloji. 5. Baskı. Ankara, Bizim Büro Basımevi; 2002.
2. Öztumur Z, Perçin S, Cilli K, Birinci Z. Evaluation of all bone fractures and/or joint dislocations at Emergency Department. Presented at XXII. SICOT/SIROT Triennial World Congress, San Diego USA, 2002.
3. Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, Close JC, Lamb SE. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7: 012221.
4. Wang H, Liu H, Wu J, Li C, Zhou Y, Liu J, Ou L, Xiang L. Age, gender, and etiology differences of sports-related fractures in children and adolescents: A retrospective observational study. Medicine (Baltimore) 2019; 98: 13961.
5. Aoki M, Abe T, Saitoh D, Oshima K. Epidemiology, Patterns of treatment, and Mortality of Pediatric Trauma Patients in Japan 2019; 9: 917.
6. Abegaz T, Gebremedhin S. Magnitude of road traffic accident related injuries and fatalities in Ethiopia. PLoS One 2019; 14: 202240.
7. Meyyappan A, Subramani P, Kaliamoorthy S. A Comparative Data Analysis of 1835 Road Traffic Accident Victims. S. Ann Maxillofac Surg 2018; 8: 214-17.

8. Montague MD, Lewis JT, Moushmouth O, Ryu J. Distal Radius Fractures: Does Obesity Affect Fracture Pattern, Treatment, and Functional Outcomes? *Hand (NY)* 2018; 1: 15
9. Gürkany DY, Sönmez E , Korkmaz M . "Bir Üniversite Hastanesi Ortopedi Ve Travmatoloji Polikliniğine Başvuran Adli Olguların İncelenmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 2018; 8: 3
10. Schermann H, Kadar A, Dolkart O, Atlan F, Rosenblatt Y, Pritsch T. Repeated closed reduction attempts of distal radius fractures in the emergency department. *Arch Orthop Trauma Surg* 2018; 138: 591-96.
11. Türkmen N, Akgöz S, Çoltu A, Ergin N. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 31: 25-29.
12. Ceylan S, Tümerdem N, Yaşar M, Kılıç S, Güleç M. GATA Eğitim Hastanesi İlk ve Acil yardım merkezine başvuran hastalardan yatırılarak tedavi edilenlerin ve hastalıklarının bazı özelliklerinin belirlenmesi. *GATA Eğitim Hastanesi Dergisi* 2000; 7: 23-27.
13. Avcı S, Erdoğan Hİ. Acil Servise Başvuran Geriatrik Hastaların Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi* 2017; 7: 209-13
14. Şemin S, Güldal D. Acil servislere başvuran hastaların retrospektif analizi ve acil servislere yoğun başvuruların nedenleri. *Toplum ve Hekim* 1993; 58: 11-14.
15. Vanpee D, Swine C, Vandenbossche P, Gillet JB. Epidemiological profile of geriatric patients admitted to Emergency Department of a University Hospital localized in a rural area. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 301-304.
16. Brunett PH, Cameron PA. Trauma. In Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine A comprehensive study guide*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 2011; 1671-76.
17. Yıldız M, Bozdemir MN, Kılıcaslan I, et al. The elderly trauma: a university emergency department experience of a university-affiliated emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20012; 16: 62-67.
18. Tıpta uzmanlık kurulu müfredat oluşturma ve standart belirleme sistemi. *Acil tıp çekirdek eğitim müfredatı* 2017:12-13
19. Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E ve ark. Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Travma Hastalarının Demografik Özellikleri. *Marmara Medical Journal* 2005; 18: 113-22.
20. Durdu T, Kavalcı C, Yılmaz F et al. Analysis of Trauma Cases Admitted to the Emergency Department. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2012; 1: 1-4
21. Long AM, Lefebvre CM, Masneri DA, Mowery NT, Chang MC, Johnson JE et.al. The Golden Opportunity: Multidisciplinary Simulation Training Improves TraumaTeam Efficiency. *J Surg Educ* 2019; 7204: 30740-42.
22. Báča V, Klimeš J, Tolar V, et al. A 1-year prospective monocentric study of limb, spinal and pelvic fractures: Can monitoring fracture epidemiology impact injury prevention programmes? *Cent Eur J Public Health* 2018; 26: 298-304.
23. Li SL, Li A, Cui P, Zhang YZ, Zhonghua Yi. Epidemic characteristics of adult Barton's fractures between Western and Eastern of China from 2010 to 2011. *2019*; 99: 62-66.
24. Hayashi S, Noda T, Kubo S et al. Variation in fracture risk by season and weather: A comprehensive analysis across age and fracture site using a National Database of Health Insurance Claims in Japan. *Bone* 2019; 120: 512-18.
25. Court-Brown CM, Duckworth AD, Clement ND, McQueen MM. Fractures in older adults. A view of the future? *Injury* 2018; 49: 2161-66.

■ Orjinal Makale

D vitamini testinin akılcı kullanımı: Test mi? Ya da tedavi mi?

Rational use of vitamin D test: Is it a test? Or treatment?

Huri Seval GÖNDEREN ÇAKMAK* , Yunus Nadi YÜKSEK , Tanju TÜTÜNCÜ , Emine Özer KÜÇÜK ,
Turan TURHAN , Dilek BERKER , Rabia KAHVECİ 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: : Dünya çapında D vitamini eksikliğinin ve D vitamini test oranlarının artması ile, D vitamininin yetersizliğini yönetme ve gereksiz testleri azaltarak maliyeti düşürme gündeme gelmiştir. Bu çalışmada D vitamini testinin akılcı kullanımı konusunda literatür taraması yapılarak klinik uygulamaya ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: D vitamini eksiklik prevalansı, tedavi şekilleri ve yaklaşımlar konusunda mevcut durumu ortaya koyabilmek için 2007 Nisan ile 2017 Nisan tarihleri arasında yayınlanmış 4372 çalışma incelenmiştir. Taramalar Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct elektronik veri tabanları kullanılarak yapılmıştır. Taramalar "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Çalışma sınırlarına uyan 74 çalışma değerlendirilmiştir.

Bulgular: D vitamini eksikliği test sayısı ülkemizde ve dünyada giderek önemli bir artış göstermekte ve sağlık bakımına mali yük getirmektedir. D vitamini toksisitesinin az görüldüğü riskli gruplarda D vitamini takviyesine test yapmadan başlanmasının güvenli olduğu ortaya konulmaktadır. Dünyada yayınlanan rehberler D vitamini eksikliği için test yapmak yerine, farkındalığın artırılması, belli gruplarda testsiz D vitamini takviyesi yapıp, belli gruplarda D vitamini testi yapılmasını önermektedir. Depo D vitamini tedavisinden kaçınılması, D vitamini takviyesinin damla olarak kullanılması konusunda farkındalık yaratılması gerekmektedir.

Sonuç: D vitamini damla takviyesinin kanda D vitamini oranına bakılmaksızın, doktor değerlendirmesi ile başlanması çok daha kolay, güvenli ve ucuz bir yaklaşım olarak denenebilir.

Anahtar kelime: D vitamini; D vitamini testi; D vitamini takviyesi

Sorumlu Yazar*: Huri Seval Gönderen Çakmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Birimi, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: sevalgonderen@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2980-7804

Gönderim : 05.07.18 Kabul: 14.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.440877

Abstract

Aim: The worldwide increase in vitamin D deficiency and vitamin D testing has led to lower vitamin D costs and lower unnecessary testing. In this study, we aimed to shed light on clinical practice by conducting a literature search on the rational use of vitamin D test.

Material and Methods: 4372 studies published between April 2007 and April 2017 were examined to determine the prevalence, vitamin D deficiency prevalence, treatment modalities and approaches in the world. The scans were made using Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct electronic databases. The scans were made using the keywords "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements". Finally seventy-four studies that met the study limits were evaluated.

Results: It is found that the number of vitamin D deficiency tests is increasing in our country and in the world, increasing the financial burden on health care. It is demonstrated that it is safe to start vitamin D supplementation without testing in risky groups in which D vitamin toxicity is low. Guidelines published in the world do not refer to test for lack of vitamin D, but rather raise awareness, make untested vitamin D supplementation in certain groups, and test for vitamin D in certain groups. Avoidance of high dose vitamin D therapy and awareness of the use of vitamin D supplementation as a drop should be performed.

Conclusion: Regardless of the rate of vitamin D, it is much easier, safer and cheaper to start vitamin D supplementation with a doctor's assessment.

Keywords: vitamin D; vitamin D testing; vitamin D supplements

Giriş

D vitamini yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur; önemli bir kısmı (%80-90)güneş ışığına ultraviyole B (UVB) radyasyona doğrudan maruz kalan ciltte sentez edilir. Aynı zamanda az bir miktarda (%10-20) besin ile alınabilir. Ciltte sentezlenmesi için doğrudan güneş ışığına maruz kalması önemli bir noktadır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir[1].

D vitamininin günlük ihtiyacını gıdalarla almak oldukça zordur. D vitamini sentezi için en iyi yol güneşe çıkmak yoluyla ciltte sentez edilmesi olsa da, kış ve sonbahar mevsimi, yüksek enlemde bulunan ülkeler, koyu tenli insanlar, UVB etkili güneş kremi kullanan insanlar gibi durumlar nedeniyle D vitamini takviyesi almak gerekmektedir. Kanada, Amerika gibi bazı

ülkeler toplumda D vitamini kontrolünü sağlamak için süt, soya sütü, margarin, meyve suyu gibi gıdalara D vitamini katmaktadır[2, 3].

D vitamininin iki formu vardır: bitkisel kaynaklı vitamin D₂, hayvansal kaynaklı ve güneş ışığından sentezlenen vitamin D₃. Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif formda değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönüşmesi böbreklerde gerçekleşmektedir. Böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüşür. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir[4].

D vitamini ince bağırsaktan kalsiyum ve fostat emilimi ve kemik mineralizasyonu, gelişimi ve yeniden şekillenmesini sürdürmek için gerekli temel hormondur. D vitamini postmenopozal kadınlarda ve düşme riski olan yaşlılarda kırık riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda son çalışmalar D

vitamininin hücre proliferasyonunda, apoptozis ve immün sistem için önemli bir vitamin olduğunu göstermektedir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, Alzheimer, obezite, tip 1 diyabet gibi hastalıklarla ilişkisi olduğunu belirtilmektedir[5, 6].

Ülkemizden Ankara'da bir hastanede yapılan çalışmanın verilerine göre; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir[7]. İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir[8]. İsrail'de 2010 yılında genel popülasyonda %78 oranında (<30ng) D vitamini eksikliği görülmüştür[9]. Avrupa'da yetişkinde Vitamin D eksikliği [serum 25(OH)D <25 nmol/l] %2–30% oranında rapor edilirken, huzurevinde kalan yaşlılar için bu oran %80 oranına çıkmaktadır[10]. Ülkemizde ve dünyada D vitamini eksikliği yaygın bir şekilde görülmekte, D vitamini testi sayısı ve maliyeti giderek artmaktadır. Avustralya'da 2011 yılı içinde D vitamini testi 2000'den 3472,2 (test/100.000 insan) oranına yükselmiş ve bu artış %59 maliyet artışına sebep olmuştur[11, 12]. Amerika'da 2007-2011 tarihleri arasında 25(OH) D test oranları altı kat artmıştır[13].

Dünya çapında D vitamini eksikliğinin ve D vitamini test oranlarının artması, D vitamininin yetersizliğini yönetme ve gereksiz testleri azaltarak maliyeti düşürme gündeme gelmiştir. Bu çalışmada D vitamini testinin akılcı kullanımı konusunda literatür taraması yapılarak klinik uygulamaya ışık tutmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

D vitamini test kullanımı ile ilgili güncel literatür derlemesi bu bölümde detaylı olarak sunulacaktır. Derlemenin şu sorulara cevap vermesi beklenmektedir:

- D vitamininin optimal değerleri nelerdir?
- Türkiye'de ve dünyada D vitamin eksikliği prevalansı nasıldır?
- D vitamini eksikliği için risk faktörleri nelerdir?
- D vitamini eksikliği belirtileri nelerdir?
- D vitamini toksisitesi nedir?
- D vitamini test uygulamaları nelerdir?
- D vitamini takviyesi uygulama şekilleri nelerdir?

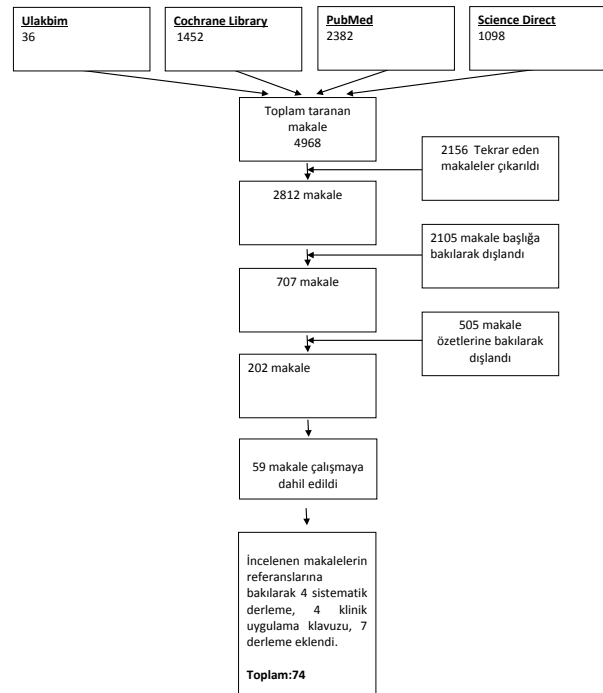
Dünyada D vitamini eksiklik prevalansı, tedavi şekilleri ve yaklaşımlar konusunda mevcut durumu ortaya koyabilmek için 2007 Nisan ile 2017 Nisan tarihleri arasında yayınlanmış 4372 çalışma incelenmiştir. Taramalar Cochrane Library, PubMed, Ulakbim, Science Direct elektronik veri tabanları kullanılarak yapılmıştır. Taramalar "Vitamin D status", "Vitamin D screening", "Vitamin D measurements", "Vitamin D Testing", "supplements" anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır. Araştırma detayları şekil 1 ve 2'de yer almaktadır. Elektronik tarama ile saptanan ilgili tüm yazıların başlık ve özetleri, araştırmacılar tarafından bağımsız olarak gözden geçirilmiştir. Elde edilen çalışmalardan meta-analiz, sistematik derleme, randomize kontrollü çalışma (RKÇ), kontrollü deneysel çalışmalar incelemeye dahil edilmiştir. Çalışma sınırlarına uyan 74 çalışma değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriteri;

- Yayın dilinin Türkçe ya da İngilizce olması,
- 2007 ile 2017 tarihleri arasında yayınlanmış olması,
- Tam metnine ulaşılabilmesi.

Araştırmaya dahil edilmeme kriteri;

- Araştırma türü olarak in-vitro çalışmalar, olgu sunumları, devam eden çalışmalar ve tam metnine ulaşamayan çalışmalar kapsam dışı bırakılmıştır.



Şekil 1. Araştırma şeması

Anahtar kelime	Databased	PubMed
vitamin D status AND screening AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND status[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND ("2007/05/26"[PDat] : "2017/05/22"[PDat] AND "adult"[MeSH Terms])	719
vitamin D status AND testing AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND status[All Fields]) AND testing[All Fields]	80
vitamin D measurements AND supplements AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND measurements[All Fields]) AND supplements[All Fields]	161
vitamin D testing AND ("last 10 years"[PDat] AND adult[MeSH])	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND testing[All Fields]) AND ("2007/05/26"[PDat] : "2017/05/22"[PDat] AND "adult"[MeSH Terms])	321

Şekil 2. Tarama Stratejisi

Bulgular

a) Vitamin D optimal değerleri

Optimal D vitamini değeri çelişkili olmakla beraber Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; serum 25(OH) vitamin D düzeyi[1]:

- >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi,
- 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği,
- 10-20 ng/ml vitamin D eksikliği,
- <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği,
- 25(OH) D düzeyi >150 ng/ml vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlanmıştır.

D vitamin değeri 30ng/ml üzeri yeterli değerlendirilmesine rağmen pek çok kaynak serum D vitamin değerinin 75-100ng/l arasında olmasını önermektedir[4, 14]. Bazı araştırmalarda serum D vitamin değerinin 50ng/l üzeri olmasını yeterli olarak değerlendirmektedir[15, 16]. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH) vitamin D düzeyi önerilmektedir[2, 12].

b) Vitamin D eksikliği prevalansı

D vitamini eksikliği çağın pandemisi olarak değerlendirilmekte ve bu konu tüm dünyada "bir sorun" olarak ele alınmakta, çözüm yolları tartışılmaktadır. Toplumda D vitamini eksikliği için pek çok faktör vardır. Bunların başında koyu tenli olmak, güneş kremi kullanımı, gün içinde güneş görmeden çalışmak ya da coğrafi konum olarak yüksek enlemde yaşamak sayılabilmektedir. Ayrıca kronik hastalığa sahip olmak, beş yaş altı çocuklar, yaşlı bireyler, emziren anneler ve gebeler, malabsorbsiyon ile sonuçlanan hastalıklara sahip olan bireyler ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan kişiler D vitamini eksikliği için risk altındadır[2, 14, 15, 17-20]. Ülkemizde ve dünyada vitamin D eksikliği-yetersizliği prevalansları Tablo1'de görülmektedir.

Avrupa Beslenme ve Sağlık Hareketi Anketi'ne (EURONUT-SENECA) göre; Güney Avrupa'daki yaşlı bireylerde serum 25 (OH) D vitamini 8,01-10,01ng/ml, Kuzey Avrupa'daki kentlerde ise 16,02-20ng/ml olarak bulunmuştur[32]. Sidney'de bakım evlerinde kalan kadınlarda D vitamini eksikliği prevalansı (ortalama serum 25(OH) D düzeyi 6.8ng/ml' nin altında) % 86'dır[32]. Avrupa'da yetişkinde Vitamin D eksikliği [serum 25(OH) D <25 nmol/l] %2-30% oranında rapor edilirken, huzurevinde kalan yaşlılar için bu oran %80'lere çıkmaktadır[10].

Bütün bu veriler ışığında dünyada ve ülkemizde genel popülasyonda yoğun bir şekilde D vitamini eksikliği veya yetersizliği görüldüğü sonucu çıkabilir. Bu çalışmalar D vitamini eksikliğini yaygın olduğunu ve bu konuda özel müdahalelere gereksinim duyulduğunu göstermektedir.

c) D Vitamini eksikliği için risk faktörleri

Tablo 2'de D vitamini eksikliği için risk faktörleri yer almaktadır. Çalışmalar geleneksel risk gruplarının aksine dünya genelinde adölesan ve genç yetişkinlerde de D vitamin eksikliğini varlığından bahsetmektedir [33-35].



Tablo1. Ülkemizde ve dünyada vitamin D eksikliği-yetersizliği prevalansları

Ülke/yıl	Araştırma popülasyonu	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	Kabul edilen cut-off değerler
Türkiye/ Isparta, 2007[21]	Kas iskelet sistem ağrısı olan premenopozal kadın N= 68	% 55,9	% 44,1	25OHD<20 ng/ml
Türkiye/ Ankara, 2012[7].	18-70 yaş arası, N= 513	% 51,8	% 20,7	25OHD<20 ng/ml
Türkiye/Siirt, 2012[22]	35-65 yaş arasında kadın N= 110	% 20,9	% 50,9	25(OH)D düzeyi; <20ng/ml eksiklik, 20-29ng/ml yetersizlik, 30 ng/ml normal, >150-200ng/ml intoksikasyon
Türkiye/ Malatya, 2013[23]	20 yaş ve üzeri kadın N= 381	% 10,9	%80,2	25(OH)D düzeyi; <5ng/ml ciddi eksiklik, 5-15ng/ml orta düzey eksiklik, 15-30ng/ml eksiklik, >30ng/ml normal düzey,
İngiltere, 2006[24]	Yaş ortalamaları 15.3 olan kız çocukları N=182	% 73	% 17	25(OH)D düzeyi; <12.5 nmol/l yetersizlik <30 nmol/l eksiklik
İtalya, 2007[25]	Yaş ortalaması 7.2 olan çocuklar N=192	% 6,2	-	25OHD <25 nmol/L
Hindistan, 2009[26]	Adolesan/ Çocuk N=121	% 88,6	-	25OHD < 50 nmol/l
İsrail, 2010 [9]	18 yaş üzeri, Sağlıklı gönüllüler N=195	%78	%20	25OHD< 30 ng/lml
Pakistan, 2010[27]	18 yaş üzeri N=123	%69,9	% 21,1	25OHD< 50 nmol/L
Danimarka, 2011[28]	Sağlıklı 9 aydan büyük çocuklar N=255	%11	-	25OHD<50 nmol/L
Avusturya, 2012[29]	25-95 yaş arası birey N=11.218	% 4	% 31	25OHD<50 nmol/l
İrlanda, 2015[30]	7-11 yaş çocuk N=297	%31	%65	25OHD<20 ng/ml
Hollanda, 2015[31].	Okul çağı çocuklar N=4167	%23,6	%66,7	25(OH)D düzeyi; <25 nmol/L ciddi eksiklik, 25 to <50 nmol/L eksiklik, ≥75 nmol/L normal

Tablo 2. D Vitamini eksikliği için risk faktörleri [2, 15, 17-20, 36, 37]

Güneş Maruziyetinde Azalma	Diyet	Yaş ve Hastalık Durumu
<ul style="list-style-type: none">• Yaşlılık• Koyu cilt rengi• Kış mevsimi• Vardiyalı ve kapalı ortamda çalışma• Kapalı giyim tarzı• Güneş kremi kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Uzun emzirme dönemi• Balık, yumurta tüketiminin az olması,	<ul style="list-style-type: none">• Obezite• Yaşlılık• Kronik böbrek hastalığı• Malabsorpsiyon sendromu (Crohn hastalığı, kistik fibrozis, karaciğer hastalığı)• Absorbsiyonu azaltan ilaç kullanımı• Genetik

d) D Vitamini eksikliği belirtileri

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi bu hastalarda normaldir [1]. Çocukluk ve yetişkinlik dönemi için D vitamini eksikliğinin genel belirtileri Tablo 3'de yer almaktadır.

Tablo 3. D Vitamin eksikliği belirtileri[1, 16]

Yaş grubu	Belirtiler
Çocuk	<ul style="list-style-type: none">• 6 aydan sonra kemik deformitesi(ricket görülmesi),• Bacaklarda eğiklik,• Gelişme bozukluğu,• Çocukta huzursuzluk,• Raşitik akciğer(esnek göğüs kafesi ve kuvvetsiz kaslar)
Yetişkin	<ul style="list-style-type: none">• Kas iskelet ağrısı,• Kaburga, kalça, pelvis, uyluk ve ayak ağrısı• Halsizlik, kuvvetsizlik• Osteomalazi• Depresyona eğilim• Kırık

e) D Vitamini toksisitesi

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda; Serum 25(OH) vitamin D düzeyi >150 ng/ml üzeri toksisite olarak değerlendirirken, bazı kaynaklar >200ng/ml üzerini toksisite olarak değerlendirmektedir[1, 38]. Çalışmalar incelendiğinde; 28 yıldır, günde 150.000 IU D2 vitamini alan bir kadında toksisite saptanmadığı bildirilmiştir[39]. Aynı zamanda 5 aylık süre zarfında günlük 10.000IU Vitamin D3 alan bir yetişkinin bu dozu tolere edebildiği görülmüştür[40]. D vitamini- kalsiyum kombinasyonu kullanımı böbrek taşı riskini artırabilmekte ama yalnız D vitamini takviyesi kullanımı böbrek taşı ve D vitamini toksisitesi için risk oluşturmamaktadır[41]. Görüldüğü gibi literatürde ve klinik uygulamalarda D vitamini takviyesine bağlı toksisitenin yaygın görülmediği rapor edilmiştir[17, 42]. Bu durum genel popülasyonda test yapmadan D vitamini takviyesi başlanabileceği konusunda kanıt oluşturabilir.

D vitamini toksisitesi yaygın olmamakla beraber klinikte bulantı, kusma, konstipasyon, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtilerle kendini gösterir[1].

f) D Vitamini testi uygulamaları

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre; vitamin D durumu, serum 25(OH) D düzeyi ölçümü ile değerlendirilir. 25(OH) D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrünün 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle, vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir.

25(OH) D, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS) yöntemleri ile ölçülmesi güvenilir olduğu belirtilmiştir[1].

Dünyadaki test uygulama şekilleri incelendiğinde, Avustralya'da 2006-2010 yılları arasında 4,5 milyon D vitamini testi yapılmıştır. D vitamini testlerinin %80'i pratisyen hekimler tarafından, %20'si uzman hekimler tarafından istenmiştir. Yapılan toplam D vitamini testlerinin %11'i ise üçüncü defa test edilmiştir. Aynı yıllarda kişi başı D vitamini test istem sıklığı 2-4 test/kişi arasında değişip, artış göstermiştir. Hekimlerin istem yapma oranları pratisyen hekimlerde %71'den %85'e, uzman hekimlerde %15'den %27'e yükselmiştir[11, 12]. Avustralya'da 2011 yılı içinde D vitamini testi 2000 den 3472,2 (test/100.000 insan) oranına yükselmiş ve bu artış %59 maliyet artışına sebep olmuştur[43]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007-2011 tarihleri arasında 25(OH) D test oranları altı kat artmıştır[13]. Ülkemizde D vitamini test istem maliyetleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

g) D Vitamini testi uygulama önerileri

Artan maliyet ve test sayılarını takiben, gereksiz test ve buna bağlı maliyetleri azaltmak amaçlı Kanada, İngiltere ve Avustralya başta olmak üzere her ülke kendi D vitamini testi uygulama standartını geliştirmeye çalışmış ve klinik rehberlerde önerilerde bulunmuştur. Tablo 4'de ülkelerin ve rehberlerin Vitamin D testi uygulama önerileri görülmektedir.

Gereksiz D vitamini ölçümlerini azaltmak amacı ile kanıta dayalı rehberler, belirli hastalık gruplarında D vitamini ölçülmesini önermektedir. Vitamin D ölçümü yapılması önerilen durumlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. D Vitamini testi uygulama önerileri

Çalışma/yıl	ülke	Populasyon	Rutin test
The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011[19].	Amerika Birleşik Devletleri	D vitamini takviyesi kullanırken rutin test ve tüm gebelerde rutin ölçüm önerilmemektedir	Önerilmiyor
International Organization for Migration(IOM), 2011[44]	Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada	Riskli gruplarda D vitamini takviyesi yapılarak, D vitamini eksikliği için test oranları azaltılmasını, hamile ve doğumdan 5 yaşa kadar D vitamini takviyesinin alınmasını, asemptomatik seyreden risk gruplarında testsiz D vitamini takviyesi, düzenli güneş ışığına çıkılması ve diyet kaynaklarının tüketilmesini, sadece semptomatik bireylerde D vitamini testi yapılarak tedavi düzenlemesini önermektedir	Önerilmiyor
Avusturalya Test Rehberi, 2012[12, 43]	Avusturalya		
NICE guideline, 2015[45]	İngiltere		
Avusturalya Test Rehberi 2012, 2013[11, 12].	Avusturalya	Ölçüm yapılması zorunlu durumlarda ilki tanı, ikinci 3 aylık vitamin takviyesini izlemek, üçüncüsü vitamin takviyesinden 6 ay sonra izlem olarak yılda en fazla üç test önermektedir	Önerilmiyor
Kanada ilaç ve sağlık teknolojileri değerlendirme rehberi , 2015[46]	Kanada	Semptomatik D vitamini eksikliğinde test önerilmektedir.	Önerilmiyor

Tablo 5. D Vitamini ölçümü yapılması önerilen durumlar[1, 2, 15, 17-20, 47]:

- Malabsorbsiyon Sendromu
- Böbrek Yetmezliği
- Açıklanamayan Kemik Ağrısı
- Anormal Kırıklar
- Metabolik Kemik Hastalıkları
- Kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar
- Onkogenik osteomalasi
- serum alkalin fosfat seviyesinde açıklanamayan yükselme
- Hipo/hiperparatiroidizm
- Hipo/hiperkalsemi/fosfotemi

h) D Vitamini Takviyesi Kullanımı

Çağın pandemisi olarak değerlendirilen D vitamini eksikliği ile baş etmek ve genel toplumun sağlığını yükseltmek amacı ile test yapılmadan kullanılacak D vitamini dozları gündeme gelmiştir. NICE D vitamini ile ilgili; bütün sağlık profesyonellerinin D vitamini takviyesi alımını önermesini

sağlamak, Vitamin D takviyesine erişimin sağlanması, riskli gruplar için vitamin D ulaşılabilirliğinin yükseltilmesi, sağlıklı başlangıç takviyesinin geliştirilmesi (her hamile, süt veren ve 5 yaş altı çocuk), yüksek riskli ya da semptomatik kişilerde yalnız bir kere test yapılması, D vitamininin önemi konusunda farkındalığın geliştirilmesi, D vitamini takviyesi alımlarında izlem ve değerlendirme kayıtları yapılması, her yaş grubu için D vitamini yaklaşımının geliştirilmesi önerilerinde bulunmuştur[45]. Ayrıca kadınlarda günlük 800IU D vitamini ve >1000mgr Kalsiyum alımının tek başına düşme ve kırık riskini azalttığını ortaya koymuştur ve D vitamini takviyesi alımını önermiştir[48-50].

Bunların dışında bazı ülkeler D vitamini takviyesi için kullanım önerileri geliştirmişlerdir. Ülkelerin D vitamini takviyesi kullanım önerileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ülkelerin D Vitamini Takviyesi Kullanım önerileri

Çalışma	Ülke	Popülasyon	D Vitamini Miktarı	Süresi	Test durumu	Etki
TEM D Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 2008 [51]	Türkiye	19-70 yaş	600 IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		70 yaş üzerinde	800 IU/gün			
Sağlık Bakanlığı, 2009 [1]	Türkiye	12 haftalık gebe, doğum sonrası 6 ay olmak üzere toplam 18 ay	1200 IU (9 damla)/gün	18 ay	Testsiz	Öneri
International Organization for Migration (IOM), 2011[52]	ABD	0-6 ay	1.000IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		7-12 ay	1.500IU/gün			
		1-3 yaş	2.500IU/gün			
		4-8 yaş	3.000IU/gün			
		9- 18 yaş ve yetişkin	4.000IU/gün			
Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference, 2011[53]	ABD	1-70 yaş	600 IU	-	Testsiz	Öneri
		71 yaş üzeri	800IU			
Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011[54]	ABD	Genel popülasyon	1000-2000IU/günlük	-	Testsiz	Öneri
European Food Safety Authority, 2012 [55]	Danimarka	0-12 ay	1.000IU/gün	-	Testsiz	Öneri
		1-10 yaş	2.000IU/gün			
		11-17 ve yetişkin	4.000IU/gün			
The Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics, 2012[56]	Fransa	10-18 yaş arasında Çocuklar	80.000-100.000IU/ yılda İki doz	Kasım Şubat	Testsiz	Öneri
Kanada D vitamin rehberi[57].	Kanada	6- 79 yaş	120- 240 IU/ gün	-	Testsiz	Öneri
Nowson, 2012[58].	Avusturya	Genel popülasyon	200-800IU/ gün	-	Testsiz	Öneri
Bilinski, 2012[12]	Avusturya	Gebelik ve laktasyon döneminde	600IU/gün	3 yıl	Testsiz	Öneri
Welch, 2012[43]	Avusturya	Genel popülasyon	600 IU-800IU/gün	-	Testsiz	Öneri
National osteoporosis society Practical Clinical Guideline, 2013[59]	İngiltere	Genel popülasyon	800-1000IU/günlük Tek yükleme doz D vitamini önerilmemektedir.	3 ay	Testsiz Bir ay sonra kalsiyum seviyesi değerlendirilebilir	Öneri
NICE guideline 2015[45]	İngiltere	Genel popülasyon	600-800IU	-	Testsiz	Öneri
The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), 2015[60]	ABD	18-70 yaş	600IU	-	Testsiz	Öneri
		70 üzeri	800IU			
Durvasula, 2010[36]	Avusturya	50 yaş civarında orta düzey D vitamini eksikliği riski olan bireylere	2,000IU günlük	süresiz	Testsiz	Öneri
De Koning, 2014[61]	İngiltere					
Kotta, 2017[62]	Kanada					

TEM D: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Çalışmalar incelendiğinde; tedavi uygulamasında 25-(OH)D seviyesinin 8 haftada plato değerine ulaştığı ve yükselişten sonra günlük her 40IU D vitamini takviyesinin 0,7nmol/L artış sağladığı gösterilmişti[63, 64]. Ayrıca günlük alınan 1000IU D vitamininin, 8 haftalık süre içinde yaklaşık 17nmol/L değerinde bir yükselme sağladığı saptanmıştır [64]. Genel popülasyonda günlük 6100IU vitamin D takvisinin toksisite geliştirmeden kan 25(OH)D seviyesini 74nmol/L'e çıkardığı

raporlanmıştır[65]. Bu noktada D vitamini takviyesinin sadece kanda 25(OH)D seviyesini mi düzelttiği, klinik olarak da fayda sağlayıp sağlamadığı sorusu akla gelmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, D vitamini takviyesinin sadece kan 25(OH)D seviyesini değiştirmediği, aynı zamanda klinik iyileşme de sağladığı görülmektedir. Tablo 7'de D vitamini takviyesi içeren çalışmaların sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 7. D vitamini takviyesi içeren çalışma sonuçları özetleri

Çalışma/yıl/Ülke	Çalışma tipi	Çalışma Grubu	D Vitamini(miktar/gün)	İzlem süresi	Sonuç
Mai ve arkadaşları, 2017/ [66] (İtalya)	Randomize kontrollü çalışma	BMI >40kg/m ² olan N=12	600,000IU/gün	4 hafta	HMW-A ve leptin/HMW-A oranı değiştirdi.
Majid ve arkadaşları, 2017[67] (İran)	Çiftkör, randomize kontrollü çalışma	20-50 yaş, uyku problemi yaşayan bireyler N=89	50.000IU/gün	8 hafta	Uyku kalitesi gelişti, uykuya dalma süresi azaldı, uyku süresi arttı.
Bilici M, 2016 [68]. (Türkiye)	Kesitsel çalışma	10-18 yaş D vitamini eksikliği olan adolesan N=97	2000 IU/gün	3 ay	Diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma, interlökin-6 düzeyinde azalma
Tambova A, 2015 [69]. (Türkiye)	Kesitsel çalışma	Vitamin D (<20 ng/ml) olan kronik böbrek hastası N=82	50.000IU/hafta	8 hafta	Trombosit agregasyonunda düşme
Moreira-Pfrimer ve arkadaşları, 2009[70] (Brezilya)	Çift kör randomize kontrollü çalışma	60 yaş üzeri bireyler N=102	İlk 2 ay 150.000IU/gün, son 4 ay 90.000 IU/gün	6 ay	Bu kullanım D vitamini seviyesini yükseltmek için güvenli ve etkili, Yaşlıların ekstremitte kas kuvveti artmakta
Gallagher ve arkadaşları, 2012[71] (Nebraska)	Randomize, plasebo kontrollü çalışma	Postmenopozal beyaz kadın N=163	400, 800, 1600, 2400, 3200, 4000, 4800 IU/gün	12 ay	%97,5 kadının D vitamini kan seviyesi 800IU ile yükseldi. Bu sonuç yaş gruplarına genellenemez
Dong ve arkadaşları 2010[72] (Avusturya)	Randomize kontrollü çalışma	Yaş ortalaması 16 olan kız ve erkek çocuklar N=49	n= 24/400IU/gün n= 25/2.000IU/gün	16hafta	Günlük 2000IU D vitamini takviyesi optimal D vitamini seviyesi için etkilidir ve aort sertliğinin ilerlemesini ve yaşlanmayı engellemektedir.
Ganmaa ve arkadaşları, 2017[73] (Moğolistan)	Çift kör randomize kontrollü çalışma	12-15 yaş Çocuklar N=113	800IU/gün	6 ay	800IU/gün D vitamini takviyesi çocukların kan seviyelerinde yeterli yükselme sağlamıştır.
		9-11 yaş çocuk N=235	710 cc süt/300IU içerikli/gün	7 hafta	

Sonuç

D vitamini eksikliği ve yetersizliği dünyada çağın pandemisi olarak değerlendirilmektedir. Ülkemizde ve dünyada her yaş grubunda yaygın olarak D vitamini eksikliği veya yetersizliği görülmektedir. D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin kemik sağlığını olumsuz etkilemenin dışında kanser, hipertansiyon, diyabet, obezite, hamilelerde erken doğum ve eklemli gelişimi

gibi birçok hastalığa yol açtığı meta-analizler sonucunda görülmektedir. D vitamini eksikliği test sayısı ülkemizde ve dünyada giderek önemli bir artış göstermekte ve sağlık bakımına mali yük getirmektedir. D vitamini toksisitesinin az görüldüğü riskli gruplarda D vitamini takviyesine test yapmadan başlanmasının güvenli olduğu ortaya konulmaktadır.



Dünyada yayınlanan rehberler D vitamini eksikliği için test yapmak yerine, farkındalığın artırılması, belli gruplarda testsiz D vitamini takviyesi yapıp, belli gruplarda D vitamini testi yapılmasını önermektedir. Depo D vitamini tedavisinden kaçınılması, D vitamini takviyesinin damla olarak kullanılması konusunda farkındalık yaratılması gerekmektedir. D vitamini damla takviyesinin kanda D vitamini oranına bakılmaksızın, doktor değerlendirmesi ile başlanması çok daha kolay, güvenli ve ucuz bir yaklaşım olarak denenebilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, Tuna Matbaacılık, 2009: 8-11.
2. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN, Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. The American Journal of Clinical Nutrition 2004; 80: 1710-16.
3. Yetley EA, Assessing the vitamin D status of the US population. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 558-64.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007; 357: 266-81.
5. Karami S, Colt JS, Stewart PA et al. A case-control study of occupational sunlight exposure and renal cancer risk. International Journal of Cancer 2016; 138: 1626-33.
6. Mokry LE, Ross S, Morris JA, Manousaki D, Forgetta V, Richards JB. Genetically decreased vitamin d and risk of alzheimer disease. Neurology 2016; 87: 2567-74.
7. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-oh vitamin d düzeyleri. Eur J Basic Med Sci 2012; 2: 12-15.
8. Pearce S, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin d deficiency. Bmj, 2010; 340: 5664
9. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N et al. Vitamin d insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. IMAJ-Israel Medical Association Journal 2010; 12: 751.
10. Lips P. Vitamin d status and nutrition in europe and asia. The Journal Of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2007; 103: 620-25.
11. Bilinski K, Boyages S. Evidence of overtesting for vitamin D in Australia: an analysis of 4.5 years of Medicare Benefits Schedule (MBS) data. BMJ open 2013; 3: 2955.

12. Bilinski KL, Boyages S C. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. Med J Aust 2012; 197: 90.
13. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. The Lancet 2012; 379: 95-96.
14. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 671-80.
15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96: 53-58.
16. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary. Age and ageing 2014; 43: 592-95.
17. Briot K, Audran M, Cortet B et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. Presse medicale (Paris, France: 1983), 2009; 38: 43-54.
18. Francis R. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. National Osteoporosis Society, 2013.
19. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. Obstetrics and gynecology 2011; 118: 197.
20. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebaniet M. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. Autoimmunity reviews 2010; 9: 709-15.
21. Yener M. Kas iskelet sistem ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 14.
22. Akpınar P, İçağasioğlu A, D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. Türk Osteoporoz Dergisi 2012; 18: 13-18.
23. Koluçak Yıldırım S. Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda d vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya; 2013.
24. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. Arch Dis Child 2006; 91: 569-72.
25. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Vitamin D deficiency among Italian children. Cmaj 2007; 177: 1529-30.
26. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70: 680-84.

27. Mansoor S, Habib A, Ghani F et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical biochemistry* 2010; 43: 1431-35.
28. Østergård M, Arnberg K, Michaelsen KF et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 657-60.
29. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 26-35.
30. Mellati AA, Sharifi F, Faghihzade S et al. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2015; 28: 641-48.
31. Voortman T, van den Hooven EH et al. Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *The Journal of nutrition* 2015; 145: 791-798.
32. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International* 2009; 20: 1807-20.
33. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research* 2011; 31: 48-54.
34. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 626-32.
35. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM et al. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010; 202: 436-38.
36. Durvasula S, Kok C, Sambrook PN et al. Sunlight and health: attitudes of older people living in intermediate care facilities in southern Australia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010; 51: 94-99.
37. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT et al. The impact of medication on vitamin D status in older individuals. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166: 477-85.
38. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal Of Clinical Nutrition* 2008; 88: 582-86.
39. Stephenson DW, Peiris AN. The lack of vitamin D toxicity with megadose of daily ergocalciferol (D2) therapy: a case report and literature review. *Southern Medical Journal* 2009; 102: 765-68.
40. Hathcock JN, Shao A, Vieth R et al. Risk assessment for vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 6-18.
41. Lefevre M L. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Screening for Vitamin D Deficiency in Adults. Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 133-40.
42. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 158: 23-25.
43. Welch AK. The rising cost of vitamin D testing in Australia: time to establish guidelines for testing. *Med J Aust* 2012; 197: 90.
44. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1146-52.
45. Wood CL, Cheetham TD. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Archives of disease in childhood-Education & practice edition* 2015; 299-308.
46. CADTH Rapid Response Reports, in Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON), 2015.
47. Mendy Moody R, Joyce Jackowski M. Are patients on oral chemotherapy in your practice setting safe? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2010; 14: 339.
48. Abrahamse B, Masud T, Avenell A et al. Patient level pooled analysis of 68,500 patients from seven major vitamin D fracture trials in the US and Europe. *British Medical Journal (BMJ)* 2010; 340: 54-63.
49. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009; 339: 3692.
50. Tang BMP, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet* 2007; 370: 657-66.
51. Sözen T. TEMD Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz. Sık Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları Kullanım Klavuzu 2008: 9-25.
52. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al. Dietary reference intakes for adequacy: Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US), 2011.
53. Ross AC et al (Editors). Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, in Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, National Academies Press (US), 2011.



54. Holick MF, Binkley NC et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 1911-30.
55. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather Tait S et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA): EFSA panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). *The Efsa Journal* 2012; 10: 1-48.
56. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A et al., Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de pédiatrie* 2012; 19: 316-28.
57. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H et al. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94: 128-35.
58. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012; 196: 686-87.
59. Francis R, Aspray T, Fraser W. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Patient Management. National Osteoporosis Society, 2013.
60. LeFevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 133-40.
61. de Koning L, Henne D, Woods P et al. Sociodemographic correlates of 25-hydroxyvitamin D test utilization in Calgary, Alberta. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 339.
62. Kotta S, Gadhvi D, Jakeways N et al., "Test me and treat me"--attitudes to vitamin D deficiency and supplementation: a qualitative study. *BMJ Open* 2015; 5: 007401.
63. Henry HL, Bouillon R, Norman AW et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 4-6.
64. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al., Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77: 204-10.
65. Garland CF, French CB, Baggerly LL et al. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Research* 2011; 31: 607-11.
66. Mai S, Walker G, Vietti R et al. Acute Vitamin D(3) Supplementation in Severe Obesity: Evaluation of Multimeric Adiponectin. *Nutrients* 2017; 9
67. Mai S, Walker G, Vietti R, Cattaldo S, Mele C. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20-50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutr Neurosci* 2017; 1-9.
68. Bilici ME. 10-18 yaş arası d vitamini eksikliği olan obez adolesanlarda 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin insülin direnci ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı. 2016.
69. Tambova AK. Kronik böbrek hastalığında d vitamininin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Eskişehir, 2015.
70. Moreira-Pfrimer LDF, Pedrosa MAC et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 291-300.
71. Gallagher JC, Sai A, Templin T. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425-37.
72. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4584-91.
73. Ganmaa D, Stuart JJ, Sumberzul N et al. Vitamin D supplementation and growth in urban Mongol school children: Results from two randomized clinical trials. *PLoS One*, 2017; 12.

To cite this article: Ozdemir M, Kavak RP. Diagnostic value of biplanar ultrasonographic assessment in detecting degenerative changes in femoral articular cartilage. Turk J Clin Lab 2019; 10: 179-183.

■ Original Article

Diagnostic value of biplanar ultrasonographic assessment in detecting degenerative changes in femoral articular cartilage

Biplanar ultrasonografik incelemenin femoral artiküler kıkırdaktaki dejeneratif değişiklikleri saptamadaki tanı değeri

Meltem OZDEMİR* , Rasime Pelin KAVAK 

University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara/TURKEY

Abstract

Aim: The aim of our study was to assess the diagnostic value of biplanar ultrasonography in detecting degenerative changes of femoral articular cartilage using magnetic resonance imaging as the reference method.

Material and Methods: Femoral articular cartilage examination was performed with ultrasonography and magnetic resonance imaging in 40 patients with knee pain. Magnetic resonance imaging of the knees were carried out on a 1.5 T scanner with proton density weighted, fat suppressed sequence in three orthogonal planes. Ultrasonographic evaluations of the knees were performed in both longitudinal and transverse planes. Taking the findings of magnetic resonance imaging as a reference, the diagnostic effectiveness of biplanar US in detecting medial condylar, lateral condylar and intercondylar notch cartilage lesions were calculated.

Results: The sensitivity of biplanar ultrasonography in detecting medial condylar, lateral condylar, and intercondylar notch cartilage lesions were 93.55%, 61.11%, and 53.85%, respectively. The specificity of the technique in detecting the lesions in these locations were 88.89%, 90.91%, and 100.00%, respectively.

Conclusion: Ultrasonography is a relatively inexpensive, easily accessible and a non-invasive imaging tool. We found that biplanar ultrasonography is a reliable method in detecting medial condylar cartilage lesions in knee osteoarthritis, and we recommend using it for the purposes of screening and follow-up evaluation of medial type knee osteoarthritis where MRI is not accessible.

Keywords: knee osteoarthritis; cartilage degeneration; ultrasonography

Corresponding author*: Meltem Özdemir, University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara/TURKEY E-mail: meltemkaan99@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7388-2871

Received: 13.11.2018 accepted: 13.12.2018

Doi: 10.18663/tjcl.482452

* This study is presented as an oral presentation in congress in the 39th National Radiology Congress, Antalya between the dates of 6-11 November 2018.

Öz

Amaç: Manyetik rezonans görüntüleme referans alınarak, transvers ve longitudinal yaklaşımların beraber kullanıldığı biplanar ultrasonografik incelemenin, femoral artiküler kıkırdaktaki dejeneratif değişiklikleri saptamadaki tanı değerinin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Diz ağrısı şikayeti olan 40 hastada ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile femoral artiküler kıkırdak incelemesi yapıldı. Manyetik rezonans görüntüleme, 1.5 T görüntüleyicide her üç ortogonal düzlemde proton dansite ağırlıklı sekans kullanılarak uygulandı. Diz ultrasonografi incelemesi, transvers ve longitudinal planlarda gerçekleştirildi. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları referans alınarak biplanar diz ultrasonografi incelemesinin medial kondil, lateral kondil, ve interkondiler çentik lokalizasyonlarındaki kıkırdak lezyonlarını saptamadaki tanısal etkinliği hesaplandı.

Bulgular: Biplanar ultrasonografinin medial kondil, lateral kondil, ve interkondiler çentik lokalizasyonlarındaki lezyonları saptamadaki sensitivitesi aynı sıra ile %93,55, %61,11 ve %53,85, ve spesifisitesi aynı sıra ile %88,89, %90,91 ve % 100,00 bulundu.

Sonuç: Ultrasonografi nispeten ucuz, kolay ulaşılabilir ve noninvaziv bir inceleme yöntemidir. Biplanar ultrasonografi tekniğinin diz osteoartritindeki medial kondiler kıkırdak lezyonlarını saptamada güvenilir bir inceleme metodu olduğunu saptadık ve medial tip diz osteoartriti taraması ve MRG erişiminin kısıtlı olduğu durumlarda takip değerlendirmesinde kullanımını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: diz osteoartriti; kıkırdak dejenerasyonu; ultrasonografi

Introduction

Knee osteoarthritis (KOA) is common among older age groups and it constitutes a significant health problem in society [1]. In the recent few years, ultrasonography (US) has increasingly been used in the evaluation of morphological changes of KOA. High sensitivities and specificities have been reported for the US in detecting bone, cartilage and meniscus lesions [2-5]. The recommended and commonly used method in the US evaluation of femoral articular cartilage damage is the supracondylar transverse US technique applied to the hyperflexed knee [6-9]. However, Yoon et al. indicated in their study that longitudinal US approach is a more efficient method than transverse US approach in evaluating medial femoral condylar cartilage [10]. In fact, beyond transverse or longitudinal examination only, US is an examination method allowing multiplanar imaging. The aim of our study was to evaluate the diagnostic value of biplanar US examination, in which transverse and longitudinal approaches are used together, in detecting degenerative changes in femoral articular cartilage by taking magnetic resonance imaging (MRI) as the reference method.

Materials and methods

Patient population and study design

This study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration Principles. Signed forms regarding that patients were informed about the study and agreed to participate were taken from all of the patients participated in this study. This study has been provided from local ethic committee.

Forty consecutive patients (28 male, 12 female), who applied to our

hospital with knee pain complaint and were referred to Radiology Department for knee MRI between the dates April 1 - May 1 2018, were included in the study. The exclusion criteria were, history of surgical treatment or trauma of the knee. Patient group age average was 40, 67 (range: 18-71) and body mass index average was 25, 9 (range: 21,4-33). Only one knee joint of each patient was examined. MRI and US studies were performed on the same day scheduled within the first week following the patient's application. Two different radiologists independently performed and interpreted these two examinations without knowing the results of the other method. A radiologist with 19 years of experience of US, including musculoskeletal imaging, performed all of the sonographic evaluations. And a radiologist with 9 years of experience in musculoskeletal imaging made the assessment of MR images.

MRI examination

Knee MRI examinations were performed on a 1.5 T scanner (Gyrosan Intera, Philips Medical Systems, Netherland B. V.) using a dedicated knee coil. Fat suppressed, proton density weighted sequence in every three orthogonal planes was used. Sequence parameters were identified as: coronal sequence parameters; TR/TE: 2850/22 ms, ETL: 6, matrix: 320x224, FOV: 14x14 cm, sequence thickness: 3 mm; axial sequence parameters: TR/TE: 3250/30 ms, ETL: 8, matrix: 448x224, FOV: 12x12 cm, sequence thickness: 3 mm, and sagittal sequence parameters: TR/TE: 2950/22 ms, ETL: 6, matrix: 384x256, FOV: 14x14 cm, sequence thickness: 3 mm.

The medial condylar, lateral condylar, and intercondylar cartilage areas were separately evaluated. The presence of signal difference and/or partial/full thickness loss on the femoral articular cartilage surfaces were accepted as positive findings.

US examination

Each patient underwent US examination using Esaote MyLab 60 (Esaote Medical Systems, Italy) with a high-resolution 12 MHz linear sequence transducer (LA523). Examinations were applied to the knee in hyperflexion (at least 120° of knee flexion was obtained in all patients) while the patient was in supine position. The method described by Saarakkala et al. was used in transverse US examinations [6]. While transducer was in transverse position and held vertically to the bone during the whole process; medial condylar, lateral condylar and intercondylar notch cartilage surfaces of the suprapatellar area were separately scanned by sweeping the full surfaces from proximal to distal (Figure 1a,2,3). The longitudinal US examinations were based on the method described by Yoon et al. [10]. While transducer was in longitudinal position and held vertically to the bone during the whole process, cartilage surfaces of the suprapatellar area were scanned by sweeping the full surfaces in mediolateral direction. Then, both condylar cartilage surfaces were separately scanned from proximal to distal by moving the transducer continuously along the midlines of the medial and lateral condyles. Furthermore, a longitudinal parasagittal scan was performed approximately at an interval of 0,5 cm in medial femoral condyle in order to display a broader surface. The longitudinal parasagittal scan was not able to be performed in lateral condyle surface since an adequate interval was not available (Figure 1b,4,5).

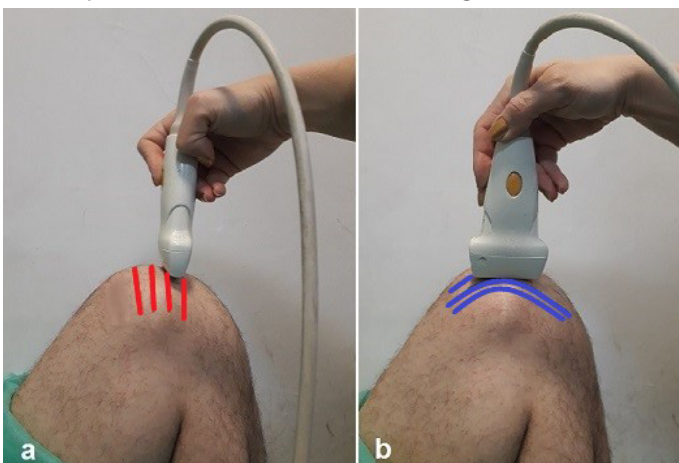


Figure 1. Clinical photographs demonstrating the techniques used in transverse (a) and longitudinal (b) US imaging. Examinations were applied to the hyperflexed knee while the patient was in supine position. In transverse US technique, holding the transducer in transverse position and vertical to the bone during the whole process, cartilage surfaces were scanned by sweeping the full surfaces from proximal to distal (a). In longitudinal US technique, holding the transducer in longitudinal position and vertical to the bone during the whole process, cartilage surfaces were scanned by sweeping the full surfaces in mediolateral direction (b).

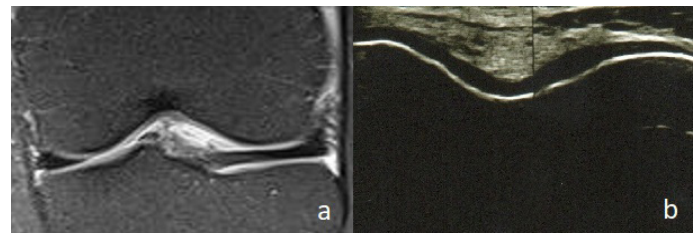


Figure 2 Coronal, fat suppressed, proton density weighted knee MRI (a) and transverse US (b) images of a 20 years old male patient. We see in both images that femoral articular cartilage integrity is protected.

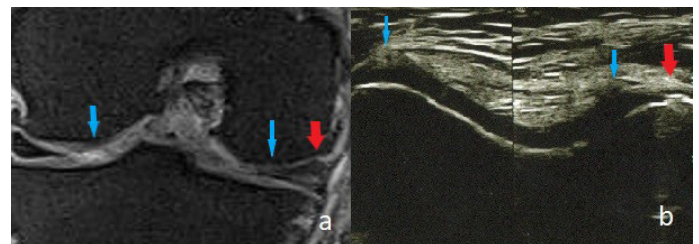


Figure 3 Coronal, fat suppressed, proton density weighted knee MRI (a) and transverse US (b) images of a 57 years old female patient. It can be seen in both images that there are contour irregularity areas in both condylar cartilage planes (blue lines) and there is partial thickness loss in medial condylar cartilage (red line).

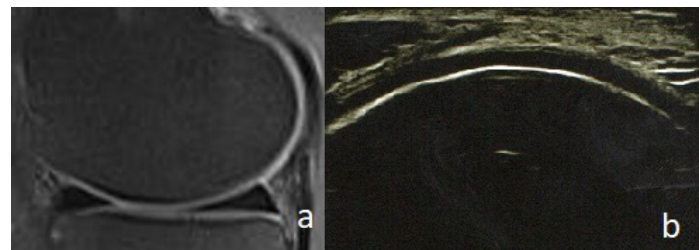


Figure 4 Sagittal, fat suppressed, proton density weighted knee MRI (a) and longitudinal US (b) images of a 20 years old male patient displaying normal cartilage findings. Note that the signal character, contour regularity and the thickness of condylar cartilage are protected in both images.

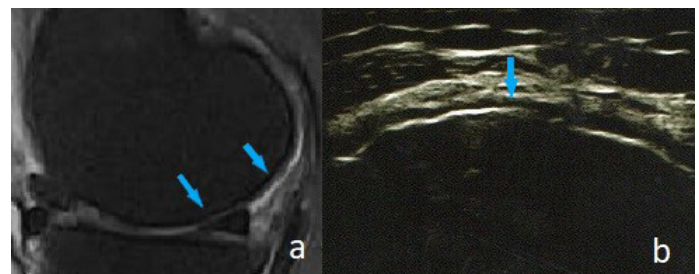


Figure 5 Sagittal, fat suppressed, proton density weighted knee MRI (a) and longitudinal US (b) images through the medial femoral condyle of a 63 years old male patient. Note that the contour irregularity and partial thickness loss of relatively posterior parts of the condyle can be clearly seen (blue lines).

The morphology and eco-signal characteristics of femoral articular cartilage surfaces were evaluated. Homogeneous hypoechoic cartilage structures having sharp front and back

interphases were accepted as normal. The sharpness loss in front and back interphases, cartilage echogenicity increase and/or partial/full thickness loss were accepted as positive findings.

Statistical analysis

The statistics of diagnostic test effectiveness was calculated by using version 17.5.5 of Medcalc software.

Results

The MRI compared results of biplanar ultrasonography in detecting degenerative lesions in femoral articular cartilage are depicted in Table 1. It was remarkable to notice that only 2 of 31 medial condylar cartilage lesions detected in MRI were not able to be detected in the US, whereas 7 of 18 MRI depicted lateral condylar cartilage lesions were not able to be seen in US examination. It was also seen that US examination was not able to detect 12 of 26 lesions in intercondylar notch. The number of lesions, which were sonographically recorded but were not available in MRI images, was 1 for medial condyle, and 2 for lateral condyle. No false positive lesion result of the method was noted in intercondylar notch. The diagnostic indicators of biplanar US in detecting lesions in medial condylar, lateral condylar and intercondylar notch locations are demonstrated in Table 2. The sensitivity of biplanar US in detecting medial condylar, lateral condylar, and intercondylar notch cartilage lesions were 93.55%, 61.11%, and 53.85%, respectively. The specificity of the technique in detecting the lesions in these locations were 88.89%, 90.91%, and 100.00%, respectively.

Table 1 The comparative evaluation of biplanar US and MRI results in detecting degenerative cartilage lesions in medial condyle, lateral condyle and intercondylar notch planes.

		Positive MRI	Negative MRI
Medial condyle	The positive US	29	1
	The negative US	2	8
Lateral condyle	The positive US	11	2
	The negative US	7	20
Intercondylar Notch	The positive US	14	0
	The negative US	12	14

Table 2 The diagnostic indicators of biplanar US in detecting degenerative cartilage lesions in medial condyle, lateral condyle and intercondylar notch planes.

	Medial condyle	Lateral condyle	Intercondylar Notch
Sensitivity (95% CI)	93.55 (78.5- 99.21)	61.11 (35.75- 82.70)	53.85 (33.37- 73.41)
Specifity (95% CI)	88.89 (51.75-99.72)	90.91 (70.84- 98.88)	100.00 (76.84- 100.00)
PPV (95% CI)	96.67 (82.01-99.46)	84.62 (58.25- 95.59)	100.00 (76.84- 100.00)
NPV (95% CI)	80.00 (50.65-93.97)	74.07 (61.20- 83.81)	53.85 (43.51- 63.86)
PPV Positive Prediction Value, NPV Negative Prediction Value			

Discussion

We evaluated the diagnostic value of biplanar US examination in which the transverse and longitudinal approaches were used together, in detecting degenerative changes in femoral articular cartilage by taking MRI as the reference method. We determined that the biplanar US is a considerably reliable method in detecting medial condylar cartilage lesions, however, its success in detecting lateral condylar and intercondylar notch lesions are relatively low.

KOA is one of the most common diseases causing pain and function loss in the knee joint, and its incidence in the older population is reported to be 6-10% [1]. The diagnosis of the disease is traditionally made based on the clinical and radiographic evaluations [11]. In clinical practice, cartilage thickness is mostly evaluated by joint space width measurement on radiograph. However, since joint space measurement does not correspond to only one cartilage thickness but to the total thickness of two cartilage layers and meniscus, radiography is not sensitive enough to evaluate the cartilage integrity. MRI, which is accepted as the most reliable method in evaluating the cartilage and commonly used with this intent, is a difficult-to-reach-in method for many patients [10]. However, the US is relatively cheap, practical and easy-to-reach-in imaging instrument. It successfully displays morphological changes of cartilage, bone and meniscus in the knee [1]. In several publications, it is reported that the US is a reliable method in both quantitative and semi-quantitative evaluations of femoral articular cartilage [6-10, 13].

In their semi-quantitative study where the standard transverse US technique was used and arthroscopy was taken as the reference method, Saraakkala et al. reported the sensitivity of US in detecting medial condylar, lateral condylar and intercondylar notch cartilage lesions to be %85,3, %51,9 and %54,3, respectively [6]. The sensitivity values that we detected in the current study which included a longitudinal approach in addition to the standard transverse US technique were %93,55, %61,11 and %53,85, respectively. It is thought that the relative overachievement of our study in detecting lesions in medial and lateral condylar planes is based on longitudinal US approach added into the examination scheme. However, it should be taken into consideration that the reference methods used in the two studies are different. The lesion detection sensitivity of arthroscopy is higher than that of MRI, and this situation can partially explain the difference between the results of these two studies. Similar results were obtained in detecting intercondylar notch lesions in both studies, and this is interpreted as the longitudinal scan in this area does not contribute to the transverse scan.

It is recommended that US examination of femoral articular cartilage is performed when the knee is flexed in the highest degree possible [6,10,13]. As the flexion degree of the knee is increased, patella skids into inferior and patellofemoral contact area move towards posterior through intercondylar fossa [14]. This motion of patella in inferoposterior direction uncovers the cartilage surfaces of intercondylar notch and anterior parts of both femoral condyles. These areas can be

easily imaged thanks to standard suprapatellar transverse US method in which the knee is given approximately 120° of flexion. However, the transverse sonographic imaging of posterior cartilage surfaces, which take place in relatively posterior parts of condyles and have special importance since they correspond to load bearing areas in both condyles, is relatively difficult due to patellar superposition and acoustic shadowing [9,10]. These thin and band-like regions located in both parapatellar areas are not quite suitable for scanning with standard transverse US method. Instead, it can be predicted that the scanning of these difficult areas with a longitudinal approach from front to back is easier and more productive [10].

As the flexion degree of the knee approaches to upper limits, quadriceps muscle contraction applies attraction to the patella in the lateral direction [14]. Consequently, while medial condylar cartilage surface becomes gradually apparent during flexion, lateral condylar cartilage surface is covered gradually by the patella. The average mediolateral patellar displacement value of the knee occurred during the knee's maximum flexion (140°) is reported to be 10.2±4.8 mm [15]. This situation increases both transverse and longitudinal sonographic maneuverability in medial condyle. As in many studies in which femoral articular cartilage was quantitatively and semi-quantitatively evaluated with US [6-10], the sensitivity of US in detecting medial condylar lesions (%93,55) was found to be higher than that in lateral condyle (%61,11) in our study. Another effect of mediolateral patellar displacement occurred during hyperflexion of the knee is that it allows the longitudinal parasagittal scanning of the posterior parts of the medial condyle. Accordingly, this increases the detection chance of posterior medial condylar cartilage lesions with the longitudinal US. Indeed, Yoon et al. demonstrated in their comparative quantitative study done by taking MRI as the reference method that; transverse and longitudinal US techniques perform equally in detecting cartilage lesions in lateral condyle, whereas longitudinal US is more reliable than the transverse US in detecting medial condylar cartilage lesions [10].

The most significant limitation of this study is the failure to evaluate the sensitivity of transverse, longitudinal and biplanar US approaches in detecting femoral articular cartilage lesions separately and comparatively. Other significant limitation of the study is that all knee US examinations were applied by the same radiologist only for once; therefore, inter- and intra-observer reliability of the study were not tested. The last limitation is that the patient number formed the study group was relatively low. To establish the certain value of biplanar US examination in detecting femoral articular cartilage lesions, comprehensive and comparative studies with broader patient groups to be done are needed.

Consequently, US is a relatively inexpensive, easily accessible and a non-invasive imaging tool. We found that biplanar US is a reliable method in detecting medial condylar cartilage lesions in KOA, and we recommend using it for the purpose of screening for medial type KOA. Besides, it may be used for the purpose of follow-up evaluation of medial type KOA where MRI is not accessible.

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. Oo WM, Bo MT. Role of ultrasonography in knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 2016; 22: 324-29.
2. Bruyn GAW, Naredo E, Damjanov N et al. An OMERACT reliability exercise of inflammatory and structural abnormalities in patients with knee osteoarthritis using ultrasound assessment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 842-46.
3. Chan KK, Sit RW, Wu RW, Ngai AH. Clinical, radiological and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. *PLoS One* 2014; 9: 92901.
4. Malas FÜ, Kara M, Kaymak B, Akinci A, Özçakar, L. Ultrasonographic evaluation in symptomatic knee osteoarthritis: clinical and radiological correlation. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 536-40.
5. Mortada M, Zeid A, Al-Toukhy M et al. Reliability of a Proposed Ultrasonographic Grading Scale for Severity of Primary Knee Osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis and Musculoskeletal Disord* 2016; 9: 161-66.
6. Saarakkala S, Waris P, Waris V et al. Diagnostic performance of knee ultrasonography for detecting degenerative changes of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 376-81.
7. Abraham AM, Goff I, Pearce MS, Francis RM, Birrell F. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 70.
8. Riecke BF, Christensen R, Torp-Pedersen S, Boesen M, Gudbergesen H, Bliddal H. An ultrasound score for knee osteoarthritis: a cross-sectional validation study. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 1675-91.
9. Podlipska J, Guermazi A, Lehenkari P et al. Comparison of diagnostic performance of semi-quantitative knee ultrasound and knee radiography with MRI: Oulu Knee Osteoarthritis Study. *Scientific Reports* 2016; 6: 22365
10. Yoon CH, Kim HS, Ju JH, Jee WH, Park SH, Kim HY. Validity of the sonographic longitudinal sagittal image for assessment of the cartilage thickness in the knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1507-1516.
11. Guermazi A, Hayashi D, Eckstein F, Hunter DJ, Duryea J, Roemer FW. Imaging of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 67-105.
12. Hunter DJ, Zhang YQ, Tu X, Lavalley M et al. Change in joint space width: hyaline articular cartilage loss or alteration in meniscus? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2488-95.
13. Cao J, Zheng B, Meng X, Lv Y, Lu H, Wang K, Huang D, Ren J. A novel ultrasound scanning approach for evaluating femoral cartilage defects of the knee: comparison with routine magnetic resonance imaging. *J Orthop Surg Res* 2018; 13: 178.
14. Asano T, Akagi M, Koike K et al. In vivo three-dimensional patellar tracking on the femur. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 413: 222-32.
15. Low P, Roques A, Taylor A et al. Patella shift measurements during knee flexion. 52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. [abstract] Paper No: 0532.

■ Orjinal Makale

Farklı desensitizerlerin dentin tübüllerine etkisinin incelenmesi: in vitro taramalı elektron mikroskop analizi

Evaluation of the effect of different desensitizers on dentin tubules: An in vitro scanning electron microscopy analysis

Çise NAZIM* , İbrahim Levent TANER 

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu in vitro çalışmanın amacı Siyanoakrilat (Periacryl) ve tetra-kalsiyum fosfat ve dikalsiyum fosfat içerikli desensitizerin (Teethmate) kombine ve tekli uygulamalarının kalıcılığının ve dentin tübüllerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Gömülü 20 yaş dişlerinden 140 dentin preparatı elde edilmiştir. Preparatlar 7 gruba ayrılmıştır (n=20). Hiçbir uygulama yapılmayan preparatlar "K" kontrol, %6 sitrik asitte 1 dk. bekletilenler PS (Periacryl) TS (Teethmate) PTS (kombine uygulama); 24 saat yapay tükürükte bekletilenler TY (Teethmate) PY (Periacryl) PTY (kombine uygulama) olarak gruplanmıştır. Uygulama tamamlandığında preparatlar SEM cihazı kullanılarak morfolojik yapıları, açık dentin tübül alanları ve açık dentin tübül çapları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Açık dentin tübüllerinin alanı kontrol grubuna kıyasla PS, PY, PTS ve PTY gruplarında azalmıştır (p>0,05). Numunelerdeki açık dentin tübül çap ortalamaları kontrol grubuna göre PS, PY, PTY, PTS ve TY gruplarında anlamlı derecede azalmıştır (p>0,05). Sitrik asit uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken yapay tükürük uygulanan gruplarda açık dentin tübül çap ortalaması, PTY grubunda TY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçüktür (p>0,05).

Sonuç: Periacryl dentin hassasiyet tedavisinde kullanılabilir bir preparat olmakla birlikte kombine kullanımda Teethmate'in kalıcılığını arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: SEM; Periacryl; Dentin Desensitizasyon

Sorumlu Yazar*: Çise Nazım, Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: cisenazim@gmail.com

ORCID : 0000-0002-2618-400X

Gönderim: 18.03.2019 kabul: 09.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.541604

Abstract

Aim: The aim of this in vitro study is to evaluate the persistence of the combined and single applications of cyanoacrylate (Periacryl) and tetra-calcium phosphate + dicalcium phosphate containing desensitizer (Teethmate) and their effect on dentin tubules.

Material and Methods: 140 dentin samples were obtained from impacted third molars. The samples were divided into 7 groups (n = 20). Samples without any application named as K (control), samples were subjected to 6% citric acid solution for 1 min; PS (Periacryl) TS (Teethmate) PTS (combined application). Samples were immersed in artificial saliva for 24 hours named as; TY (Teethmate) PY (Periacryl) PTY (combined application). When the application was completed, the preparations were evaluated by scanning electron microscopy in terms of morphological structures, open dentin tubule areas and open dentin tubule diameters.

Results: The area of open dentin tubules decreased in PS, PY, PTS and PTY groups compared to the control group ($p > 0.05$). The mean diameter of the open dentin tubule in the samples was significantly decreased in the PS, PY, PTY, PTS and TY groups compared to the control group ($p > 0.05$). While there was no statistically significant difference in citric acid treated groups, the mean dentin tubule diameter was significantly lower in the group with artificial saliva than the TY group in the PTY group ($p > 0.05$).

Conclusion: Periacryl is a preparation that can be used in the treatment of dentin sensitivity, however, it increases the retention of Teethmate in combined use.

Keywords: sem; periacryl; dentin desensitization

Giriş

Dentin aşırı hassasiyeti, çeşitli sebeplerle ağız ortamına açılan dentinin termal, buharlaştırıcı, dokusal, ozmotik veya kimyasal uyarılara mazuryeti ile oluşan; herhangi bir diş kusuru ile açıklanamayan; kısa, keskin, iyi lokalize ağrı olarak tanımlanır [1, 2]. Dentin aşırı hassasiyeti toplumda önemli ve yaygın bir sorundur. Çalışılan popülasyona bağlı olarak; popülasyonun % 8-35 i dentin aşırı hassasiyetinden şikâyetçidir. [3, 4].

Kabul görmüş dentin hassasiyet oluşum mekanizması hidrodinamik teoridir. Bu teoriye göre dentin hassasiyeti, dentin tübülleri içindeki sıvının hareketi sonucu pulpanın dış sınırında yer alan ve ani basınç değişikliklerine hassas olan sinir liflerinin uyarılması sonucu ortaya çıkar ve keskin bir ağrı ile karakterizedir. Dentin tübülleri içindeki sıvı termal, ozmotik, kimyasal herhangi bir uyarı sonrası hareket edebilir [5]. Dentin hassasiyetinin klinik semptomlarının açığa çıkma sebebi, dentin tübüllerinin; aşınma, erozyon, abfraksiyon gibi etkenlere bağlı mine kaybı ve / veya dişeti çekilmesi sonucu açığa çıkan kök yüzeyindeki sement kaybı sonrası dentin tübüllerinin ağız ortamına açılmasıdır[6]. Periodontal tedavi sonrası dentin aşırı hassasiyeti sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Periodontal tedavi sırasında kazıma ve kök yüzeyi düzeltme işlemi yapılarak yüzey eklentileri ile birlikte hastalıklı sement de kaldırılmaktadır. Hastalıklı sement kaldırılırken dentin

yüzeyinde smear tabakası oluşmaktadır, oluşan smear tabakası asitli yiyecek içecekler ve fırçalama gibi etkenlerle kolaylıkla ortadan kalkar ve açıkta kalan dentin tübülleri dentin aşırı hassasiyetine sebep olur. Dentin aşırı hassasiyetinin şiddeti yapılan periodontal tedaviye göre farklılık göstermektedir. Cerrahi periodontal tedavi sonrası sıklıkla dişeti çekilmesi ile iyileşme görülür. Çekilme sonucu açığa çıkan kök yüzeyi, dentin tübülleri ağız ortamına açıldığından dolayı hassasiyet yaratır. Ağız ortamına açılan dentin tübüllerinin tıkanması, sıvı hareketini dolayısı ile dentin hassasiyetinin klinik semptomlarını azaltabilir [7]. Dentin hassasiyeti tedavisinde mukogingival cerrahi, rezinler, pulpektomi gibi invaziv yöntemlerin yanında desensitize edici ajanlar ve diş macunları da kullanılmaktadır [8]. Etki mekanizmasına dayanarak, desensitize edici maddeler, sinir desensitörleri, protein çöktürücüler, tübül tıkayıcı maddeler ve tübül örtücü maddeleri olarak sınıflandırılır [9]. Periodontal hastalık tanısı alan ve kök yüzeyi düzeltme tedavisi gören kişilerin, dişeti çekilmesi olan sağlıklı bireylere oranla daha fazla dentin hassasiyeti şikayeti olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, rahatsızlığı tamamen çözmek için etkili bir desensitizer maddenin bulunmadığını ya da durumun son derece subjektif doğasından ötürü mevcut tedavi seçeneklerinden bağımsız olarak tedavisinin zor olduğunu belirtilmektedir [10].

Son zamanlarda, tetra-kalsiyum fosfat [TTCP; Ca₄(PO₄)₂O] ve dikalsiyum fosfat anhidroz (DCPA; CaHPO₄) içeren bir materyal geliştirilmiştir (Teethmate [(TM), Kuraray Noritake Dental Inc., Tokyo, Japan]). Bu madde sulu ortamda hidroksiapatite dönüşür ki hidroksiapatit dentin ve minenin ana yapısında bulunur[11].

Siyanoakrilat doku yapıştırıcısı ağız içi kesilerde kullanılan ağız içi ortama biyouyumlu bir maddedir. Siyanoakrilat dentin tübüllerinin de kapanması ile dentin hipersensitizasyonunda kullanılabilir[12]. Furka defektleri üzerinde yapılan bir çalışmada lazerle karşılaştırılan siyanoakrilatın (2-oktil siyanoakrilat) lazerden daha etkili sızdırmazlık sağladığını göstermiştir[13].

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) , yüksek çözünürlüklü, 3D görüntüler ve topografik bilgiler sağlar aynı zamanda tübül oklüzyon seviyesini çok etkili bir şekilde gösterir. Dentin yüzeyindeki morfolojik değişimleri inceleyen çalışmalarda SEM cihazı kullanılmıştır[11].

Özellikle klinikte sıkça karşılaştığımız, periodontal ve mukogingival cerrahi tedavi kontrendikasyonu nedeniyle kök yüzeyinin kapatılmadığı hastalarda, dentin tübüllerinin lokal desensitizasyon ajanları ile tıkanması önem kazanmaktadır. Literatür incelendiğinde klinik çalışmalarda farklı materyaller kullanılarak farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılan pek çok farklı ajanın hassasiyet semptomlarını azalttığı ya da ortadan kaldırdığı bildirilmiş ancak materyallerin etkisinin kalıcı olmaması, araştırmacıları yeni materyal ve teknik arayışına yönlendirmiştir.

Hipotezimiz oral siyanoakrilatın (Periacryl) açık dentin tübüllerinin alanı ve çapında, Teethmate ve kombine uygulamaya göre daha etkin ağız ortamı toleransı ve aside dayanım göstereceğidir.

Gereç ve Yöntemler

Örnek hazırlama şekli

Bu çalışmada 70 adet tam gömülü 20 yaş dişi kullanılmıştır. Gömülü 3. molar diş çekim endikasyonu olan hastalar öncelikle çekilecek dişleri ile ilgili bilgilendirildi ve hasta onam formu imzalandıktan sonra çekimleri yapıldı. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Etik Kurul Onay Tarihi: 21/06/2018 Karar: 2/1). Dişler en fazla 1 ay süre ile %10 formol solüsyonunda bekletilmiştir. Çalışma için seçilen dişler hazırlanmadan önce yüzeylerinde kırık, çatlak ve çekim sırasında hasar görmemiş olduklarından emin olmak için incelenmişlerdir. Sağlam olan dişlerden elmas separeler kullanılarak mine sınırlarından ve 3mm apikalinden olmak üzere diskler çıkarılmıştır. Daha sonra bu diskler ortadan ikiye bölünerek uygulama yapılacak preparatlar oluşturulmuştur. Uygulama yüzeyini sınırlandırmak, sement

tabakasını uzaklaştırmak ve incelemede yanılma payını ortadan kaldırmak için her preparatın orta noktasına elmas fissür frez ile 3x3x1mm boyutunda kaviteler açılmıştır. Dişler uygulama yapılana kadar serum fizyolojikte bekletilmiştir.

Gruplara ayırma ve desensitizerlerin uygulanması

Kavite açma sırasında oluşan smear tabakasını uzaklaştırmak için dişlere 5 dk. %1 sitrik asit uygulanıp 10 saniye (sn.) distile su ile durulanmıştır. Oluşturulan preparatlar rastgele 7 gruba ayrılmıştır. Herhangi bir uygulama yapılmamış preparatlar kontrol grubu "K", Periacryl uygulanıp yapay tükürükte bekletilenler "PY", Periacryl uygulanıp sitrik asitte bekletilenler "PS", Teethmate uygulanıp yapay tükürükte bekletilenler "TY", Teethmate uygulanıp sitrik asitte bekletilenler "TS", kombine uygulama sonrası yapay tükürükte bekletilenler "PTY", kombine uygulama sonrası sitrik asitte bekletilenler "PTS" olarak kodlanmıştır. Uygulamada kullanılan desensitizerlerin üreticinin önerileri doğrultusunda kullanılmıştır. Uygulama sonrası dişler ağız ortamındaki dayanımını test etmek için yapay tükürükte (1.5 mmol/l CaCl₂, 50 mmol/l KCl, 0.9 mmol/l KH₂PO₄, ve 20 mmol/l Tris, pH 7.4) 24 saat, aside dayanımlarını değerlendirmek için sitrik asitte (% 6 wt pH 1.5) 1 dk. bekletilmişlerdir.

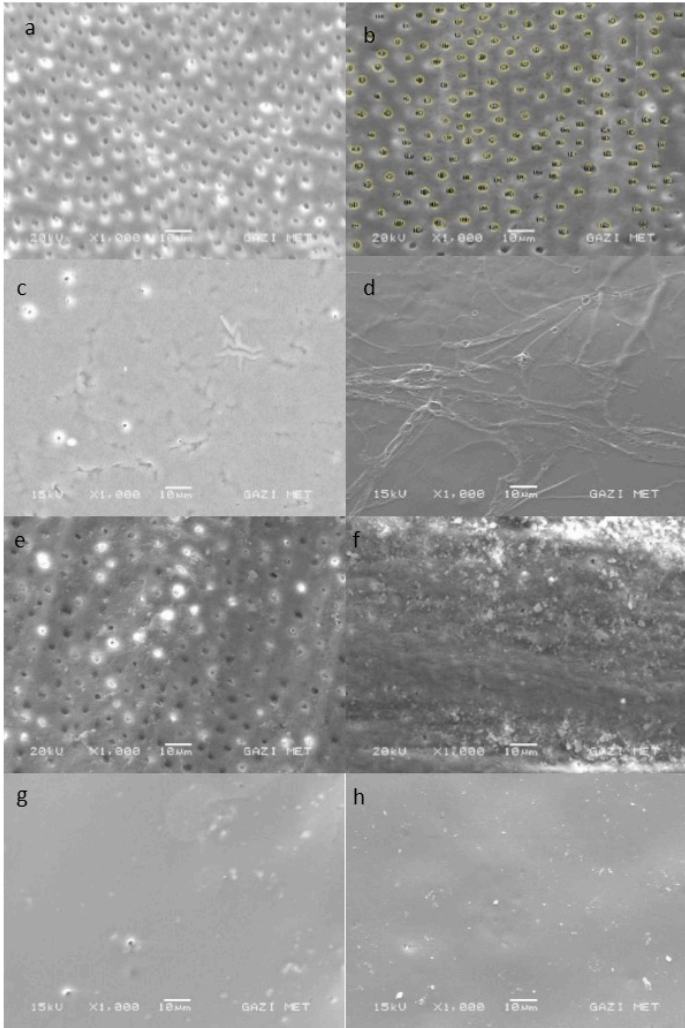
SEM değerlendirilmesi

Uygulama sonrası preparatlar 24 saat kurumaya bırakılmıştır. Yüzey morfolojisi ve dentin tübüllerinde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesi amacı ile SEM ile incelendi. Preparatlar kaviteler yukarıya bakacak şekilde alüminyum modüllere karbon bant ile yapıştırılıp kaplama için iyon püskürtme cihazına yerleştirildi. SEM cihazında incelenmek üzere 8x10⁻¹ mbar vakum basıncında, 3 mA güçte, 270 sn. boyunca kaplandı. Daha sonra platin-altın alaşımı ile kaplanan örnekler SEM cihazında incelenmek üzere 20 kV ivme voltajında, sıfır derece eğim açısında ve 11 mm çalışma mesafesinde incelendi. İvme voltajı Periacryl içeren numunelerde maddenin yanması sebebi ile 15 kV'e düşürüldü. Her preparattan 1000x ve 2000x büyütme altında görüntüler kaydedildi. Elde edilen görüntüler, görüntü analiz programı ImageJ ile açık dentin tübüllerinin alanı ve açık dentin tübüllerinin çap ortalaması açısından değerlendirildi. Değerlendirmelerin tümü aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Bulgular

SEM görüntüleri görüntü analiz programı imageJ'ye yüklendi. Fotoğraflardaki dentin tübüllerini manuel olarak işaretlendi (Figür 1b). Dentin tübüllerinin sadece dairesel lümene sahip olanları değerlendirmeye alındı. SEM cihazı kullanılarak yapılan morfolojik incelemede dentin tübüllerinin uygulamalar öncesine kıyasla daha küçük olduğunu gösterdi (Figür 1). Sonuçlar tabloda verilmiştir(Tablo 1). Açık dentin

tübüllerinin alanı kontrol grubuna kıyasla PS, PY, PTS, PTY gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. TY, TY gruplarında kontrol grubuna göre azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Teethmate grubu, aside maruz bırakılan gruplarda da yapay tükürük gruplarında da anlamlı derecede fazla açık dentin tübül alanına sahiptir. Numunelerdeki açık dentin tübül çap ortalamaları kontrol grubuna göre PS, PY, PTY, PTS ve TY gruplarında anlamlı derecede azalmıştır. Sitrik asit uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken yapay tükürük uygulanan gruplarda açık dentin tübül çap ortalaması, PTY grubunda TY grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçüktür; PY grubuna göre ise azalma görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir.



FIGÜR 1 Uygulama yapılan grupların SEM analizi sonucu x1000 büyütmedeki görüntüleri a. Kontrol grubu b. Numunelerin imageJ programı kullanılarak işaretlenmesi c. PS d. PY e. TS f. TY g. PTS h. PTY

Tablo 1 Tüm grupların ortalama standard sapma ve ortanca değerleri

Gruplar	Açık Tübül Alan Toplamı Ortalama \pm Std. Sapma (μ m) Ortanca (Min - Maks)	Açık Tübül Çapı Ortalama \pm Std. Sapma (μ m) Ortanca (Min - Maks)
K	752,60 \pm 190,50	2,82 \pm 0,28
	758,20 (462,30 - 1109,00) a	2,79 (2,37 - 3,42) a
PY	1,07 \pm 1,98	0,79 \pm 0,64
	0,68 (0,00 - 9,00) b	0,96 (0,00 - 1,61) b,c
PS	1,63 \pm 2,02	0,99 \pm 0,94
	0,57 (0,00 - 6,10) b	1,12 (0,00 - 3,16) b,c
PTY	0,66 \pm 0,99	0,49 \pm 0,57
	0,12 (0,00 - 3,36) b	0,25 (0,00 - 1,97) b
PTS	1,35 \pm 1,79	0,85 \pm 0,54
	0,88 (0,00 - 7,20) b	0,92 (0,00 - 1,64) b,c
TY	38,58 \pm 48,84	1,26 \pm 0,18
	27,28 (10,32 - 238,00) a	1,24 (0,95 - 1,66) c,d
TS	97,49 \pm 30,11	1,59 \pm 0,16
	101,10 (25,84 - 154,60) a	1,60 (1,07 - 1,80) a,c

Farklı büyük harfler aynı sütunda istatistiksel olarak anlamlı değerleri gösterir (p < 0,05).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizleri Prism GraphPad programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediği için parametrelerin gruplar arası çoklu karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılık çıkan grubun ikili karşılaştırmasında Dunn's çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Anlamlılık p < 0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Tartışma

Dentin hipersensitizasyonu toplumda sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini ciddi anlamda düşüren bir durumdur. Bu çalışmada oral siyanoakrilatin (periacyrl) dentin hipersensitizasyonunda kullanılabilecek ağız ortamındaki sıvılara dayanıklı etkin bir ajan olması değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.

Dentin hipersensitizasyonu ağız ortamına açılmış dentin tübüllerinin içindeki sıvı hareketi sonucu ortaya çıkar. Dentin tübül ağızlarının tıkanması veya daraltılması sıvı akışını durdurduğu veya azalttığı için klinik semptomlarda azalma görülür[5]. Yapılan bir derlemede dentin desensitizerlerin değerlendirildiği klinik çalışmalarda plasebo etkisinin çok yüksek olduğu gösterildi [14]. İn vitro çalışmalarda hasta faktörü ortadan kaldırıldığı için daha gerçekçi sonuçlar elde edilebilir. İn vitro çalışmalarda, dentin diskleri üzerinden, dentinin morfolojik ayrıntıları, uygulanan maddelerin dentin tübülleri

üzerinde tıkama veya örtme özellikleri, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ölçümleri ile yapılır [15]. Çalışmamızda çekilmiş gömülü 20 yaş dişlerden elde edilen dentin örneklerine desensitizer maddeler uygulanmış ve sonuçlar SEM'de değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılacak dişlerin ağız ortamından etkilenip dentin tübül çaplarında değişim olması çalışma sonuçlarını etkileyeceğinden çalışmaya ağız ortamına maruz kalmamış tam gömülü 20 yaş dişleri dâhil edilmiştir.

Dentin desensitizerlerin anlık etkilerini değerlendirmenin yanında dayanımlarının ve ağız içindeki durumlara karşı ne tepki verdiklerini değerlendirmek de önemlidir. Çalışmamızda maddelerin sitrik aside ve yapay tükürüğe tepkileri tekli ve kombine uygulamalarla değerlendirmiştir. Çalışmamızın üstünlüğü anlık madde etkilerini değil etken sonrası durumu karşılaştırmasıdır.

Uyguladığımız in vitro çalışma modelinde maddelerin aside dayanımını test etmek için %6 sitrik asit 1 dk. boyunca uygulanmıştır. Pereira ve ark. , asitli yiyecek ve içeceklerin yutana kadar ağız içinde oluşturdukları ortamın, %6 sitrik asidin 1 dk. uygulanması ile taklit edilebileceğini söylemişlerdir[16]. Uygulanan maddelerin ağız içindeki tepkilerini değerlendirmek için 24 saat yapay tükürükte bırakılmışlardır. Yapay tükürük yıkama etkisinin yanında remineralizasyona da katkı yapmaktadır fakat 24 saat uygulamada bu etki görülmemektedir[17].

Teethmate uygulanmış dentin preparatları üzerinde yapılan morfolojik incelemede dentin tübüllerinin daralttığı ve açık dentin tübüllerinin alanında azalma sağladığı görülmektedir. Bu bilgiler literatürle uyumludur [18, 19]. Teethmate aside dayanıksız bir maddedir fakat kalın tabaka uygulamak dentin yüzeyini asitten korur[19]. Yapılan bir çalışmada Teethmate dentin tübüllerinin tamamını tıkayamadığı, parsiyel tıkama ile tübüllerini daralttığı, 3 tabaka uygulandığı takdirde daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir [20]. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak yapay tükürükte bekletilen Teethmate preparatlarının açık tübül çap ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daralma göstermiştir. Sitrik asitte bekletilen grubun SEM görüntülerine ise yapay tükürükte bekletilen gruba oranla daha az madde kaldığı açıkça gözlenmektedir. Bu maddenin sitrik aside olan dayanıksızlığını göstermektedir.

Periacryl, n-bütül siyanoakrilat ve 2-oktil siyanoakrilatın ideal bir karışımıdır. Doku adezivi olarak üretilmiştir ağız içi dokulara uyumludur. Yoğun kıvamlıdır, uygulama bölgesinde nemle karşılaştığında hızlıca film tabakası oluşturarak yüzeye bağlanır. Yaptığımız in vitro çalışmada bu özelliği SEM cihazında yapılan incelemelerde gözlenmiştir. Periacryl daha

önce hiçbir çalışmada dentin hassasiyeti için kullanılmamıştır. Benzer bir madde olan Tisuacryl (n-bütül siyanoakrilat) doku adezivi dentin hipersensitizasyonu şikayeti olan hastalarda kullanılmış ve yüksek oranda başarılı bulunmuştur . Çalışmamızın sonuçları, Periacryl'in dentin yüzeyine hasar oluşturmadan etkili bir şekilde tutunduğunu; yapay tükürük ve sitrik asit muamelelerine dayanım gösterdiğini kanıtlar niteliktedir. Lazerin dentin desensitizasyonunda yalnız ve kombine tedavilerle etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğer taraftan dentinde kırık oluşturma ve yüzey distorsiyonu yapma gibi dezavantajları vardır[21]. Periacryl lazere göre ulaşılabilir ve ekonomik bir çözüm yöntemidir.

Kombine uygulamada amacımız Teethmate'in dayanımını arttırmaktı fakat aside dayanımları değerlendirildiğinde kombine kullanımda bir üstünlük gözlenmedi. Yapay tükürük gruplarında PTY, TY den daha anlamlı derecede yüksek başarı gösterdi. Kombine uygulama Teethmate'in toz yapısının, yapay tükürüğün yıkama etkisi ile uzaklaştırılmasını engellediğini söylenebilir.

SEM çalışmalarında mikrofotografar üzerinden dentinin morfolojik ayrıntıları değerlendirilerek sayısal veriler elde edilir. Mikrofotografar değerlendirilirken tam tıkalı tübüllerini, parsiyel tıkalı tübüllerini belirleyip yüzdellikleri alınarak her örnek için sayısal veriler elde edilebilir[22]. Çalışmamızda preparatlardan elde edilen mikrofotografar ImageJ analiz programı kullanılarak değerlendirilmiştir. ImageJ analiz programı dentinin morfolojik değişimlerini numerik verilere çevirmekte kullanılan en etkin yöntemlerden biridir[23]. Çalışmamızda mikrofotografar ImageJ programına yüklenerek açık dentin tübüllerini manuel olarak işaretlenmiştir. Program işaretlemeler sonucunda açık dentin tübüllerinin alanlarını ve çaplarını hesaplamıştır. Alan hesaplaması açık dentin tübüllerinin çap ve sayı korelasyonunu vermektedir. Bu yöntem, parsiyel veya tam tıkalı gibi göreceli hesaplamalardan daha kesin sonuçlar sağlamaktadır.

Sonuç

Yapılan uygulamalar ile açık dentin tübül çap ve alanında etkin azalma sağladığını göstermiştir fakat siyanoakrilat içerikli Periacryl aside ve yapay tükürüğe dayanım açısından daha üstündür. Periacryl, dentin hipersensitizasyonunda kullanılabilecek bir preparattır ayrıca Periacryl ile kombine kullanımda Teethmate'in kalıcılığı artmaktadır. Periacryl'in etkisinin değerlendirilmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 032018/19 proje koduyla desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Absi E, Addy M, Adams D, Dentine hypersensitivity. *Journal of Clinical Periodontology* 1987; 145: 280-84.
2. van Loveren C et al. Dentin hypersensitivity management. *Clinical Dentistry Reviewed* 2018; 21: 6.
3. Gillam D et al. Prevalence of dentine hypersensitivity in patients recruited for clinical trials. *Journal De Parodontologie & D'Implantologie Orale, Abstracts EuroPerio* 1994; 1: 66.
4. Gillam DG. The Assessment And Treatment Of Cervical Dental Sensitivity. DDS thesis, University of Edinburgh, Edinburgh; 1992.
5. Brännström M, Lindén L, Åström A, The hydrodynamics of the dental tubule and of pulp fluid. *Caries Research* 1967; 14: 310-17.
6. Addy M. Dentine hypersensitivity: new perspectives on an old problem. *International Dental Journal* 2002; 52 : 367-75.
7. Pashley DH, Dentin permeability, dentin sensitivity, and treatment through tubule occlusion. *Journal of Endodontics* 1986; 1210: 465-74.
8. Hypersensitivity, C.A.B.o.D., Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. *Journal (Canadian Dental Association)* 2003; 69: 221-26.
9. Gangarosa LP. Current strategies for dentist-applied treatment in the management of hypersensitive dentine. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 101-106.
10. Gillam D, Orchardson R, Advances in the treatment of root dentine sensitivity: mechanisms and treatment principles. *Endodontic Topics* 2006; 131: 13-33.
11. Ishihata H et al. Effect of two desensitizing agents on dentin permeability in vitro. *Journal of Applied Oral Science* 2017; 251: 34-41.
12. De la Caridad Pérez M et al. Effectiveness and safety of tisuacryl in treating dentin hypersensitivity (DH). *MEDICC review* 2010; 12: 24-28.
13. Lopes-Silva AMS, Lage-Marques JL. Evaluation of the permeability of the furcation area of deciduous molars conditioned with Er: YAG laser and cyanoacrylate. *Pesquisa Odontologica Brasileira* 2003; 173: 212-16.
14. Rösing CK et al. Dentine hypersensitivity: analysis of self-care products. *Brazilian oral research* 2009; 23: 56-63.
15. Mordan N, Barber P, Gillam D, The dentine disc. A review of its applicability as a model for the in vitro testing of dentine hypersensitivity. *Journal of oral rehabilitation* 1997; 242: 148-56.
16. Pereira JC, Martineli ACBF, Tung MS. Replica of human dentin treated with different desensitizing agents: a methodological SEM study in vitro. *Brazilian dental journal* 2002; 132: 75-85.
17. Wang Z et al, Effect of desensitising toothpastes on dentinal tubule occlusion: a dentine permeability measurement and SEM in vitro study. *J Dent* 2010; 385: 400-10.
18. Mehta D et al. Randomized, placebo-controlled study of the efficacy of a calcium phosphate containing paste on dentin hypersensitivity. *Dental Materials* 2015; 3111: 1298-303.
19. Thanatvarakorn O et al. In vitro evaluation of dentinal hydraulic conductance and tubule sealing by a novel calcium-phosphate desensitizer. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2013; 1012: 303-309.
20. Zhou J et al. Effects of a dicalcium and tetracalcium phosphate-based desensitizer on in vitro dentin permeability. *PloS one* 2016; 11: 0158400.
21. Öncü E, Karabekiroğlu S, Ünlü N, Effects of different desensitizers and lasers on dentine tubules: An in vitro analysis. *Microscopy research and technique* 2017; 807: 737-44.
22. James JM, Puranik MP, Sowmya KR. Dentinal Tubule Occluding Effect of Potassium Nitrate in Varied Forms, Frequencies and Duration: An In vitro SEM Analysis. *J Clin Diagn Res* 2017; 118: 6-8.
23. Williams C, Wu Y, Bowers DF. ImageJ analysis of dentin tubule distribution in human teeth. *Tissue and Cell* 2015; 474: 343-48.

■ Orjinal Makale

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fruktoz tüketiminin değerlendirilmesi

Evaluation of fructose consumption in individuals with non-alcoholic fatty liver disease

Aliye KUYUMCU^{1*} , Tuğrul PÜRNAK² , Emine Akal YILDIZ³ 

¹Isparta Halk Sağlığı Müdürlüğü, Isparta/TÜRKİYE

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ABD, Ankara/TÜRKİYE

³Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, KKTC

Öz

Amaç: Bu çalışma, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) sahip bireylerin fruktozdan zengin besin tüketim düzeyini belirlemek ve bu düzeyin, biyokimyasal parametreler ile antropometrik ölçümlerle olası ilişkisini saptamak amacıyla yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntemler: Batın ultrasonografi (USG) ile karaciğerde farklı derecelerde yağlanma tespit edilen 19-65 yaş arası bireyler; hafif steatoz (grade 1, n=15), orta steatoz (grade 2, n=15), şiddetli steatoz (grade 3, n=15) ve tetkiklerinde steatoz saptanmamış olan (grade 0, n=15) olarak 4 gruba ayrılmıştır. Bireylere fruktozdan zengin besin tüketim sıklığı formu ve 24 saatlik besin tüketim kaydı uygulanmıştır. Hepatosteatoz derecesi ile bireylerin antropometrik ölçümleri, bazı biyokimyasal bulguları, fiziksel aktivite durumları ve fruktozdan zengin beslenme durumları arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler, steatoz derecelerinin artışıyla birlikte artmıştır ve istatistiksel açıdan önemlidir ($p<0.001$). Fiziksel aktivite düzeyinde, gruplar arasında önemli bir fark yoktur ($p=0,099$). Besinlerle alınan günlük fruktoz miktarları, grade 0'da en düşük; grade 2 ve grade 3 grubunda benzer miktarlarda ve diğer gruplara göre yüksektir ($p<0,001$). Fruktozdan zengin alkolsüz gazlı içecek türlerinin (gazoz ve kolalı içecek) günlük tüketim ortalamaları ise grade 0 ($8,7\pm 5,7$ ml) grubunda en az, grade 3 ($291\pm 33,5$ ml) grubunda ise önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Ayrıca, çalışmada bireylerin fruktoz tüketimi ile **BKİ, **bel çevresi, *bel/kalça oranı, *total kolesterol, **ürik asit, **ALT, *AST, **ALP, **çikolata tüketim miktarı, **hazır meyve suyu, *alkolsüz gazlı içecek tüketimleri arasında önemli pozitif bir ilişki saptanmıştır (* $p<0,05$, ** $p<0,01$).

Sonuç: Çalışmamızda NAYKH sahip bireylerde steatoz derecesi ile fruktoz tüketimi arasında kuvvetli düzeyde ilişki bulunmuştur. Besinlerle vücuda alınan fruktozun aşırı tüketimi, başta obezite olmak üzere alkolik olmayan karaciğer yağlanması, metabolik sendrom ve kalp damar hastalıkları gibi hastalıklar için risk oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Fruktozun, günlük diyetinde tüketimi doğal kaynaklardan sağlanmalı ve aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; fruktoz; yüksek fruktozlu mısır şurubu; beden kitle indeksi

Sorumlu Yazar*: Aliye Kuyumcu, Isparta Halk Sağlığı Müdürlüğü, Isparta/TÜRKİYE

E-posta: aliye_poslu@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6830-1534

Gönderim : 05.02.19 Kabul: 25.02.2019

Doi: 10.18663/tjcl.522720

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine fructose-rich food consumption levels of individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAYKH) and to determine the possible relationship between biochemical parameters and anthropometric measurements.

Material and Methods: Individuals between 19-65 years of age with abdominal ultrasonography (USG) with varying degrees of fatty tissue; mild steatosis (grade 1, n=15), moderate steatosis (grade 2, n=15), severe steatosis (grade 3, n=15) and no steatosis (grade 0, n=15). Nutritional status and 24-hour nutrient consumption were recorded. Anthropometric measurements of individuals, some biochemical findings, physical activity status and fructose-rich nutrition status were investigated.

Results: In this study, anthropometric measurements such as BMI, waist circumference and waist/hip ratio increased with the increase in steatosis degrees and were statistically significant ($p < 0.001$). At physical activity level, there is no significant difference between groups ($p = 0,099$). Daily fructose intake with nutrients is the lowest in grade 0; Grade 2 and Grade 3 groups have similar amounts and higher than other groups ($p < 0.001$). The average daily consumption of fructose-rich non-alcoholic beverages (soda and cola) was found to be at least in grade 0 (8.7 ± 5.7 ml) and significantly higher in grade 3 (291 ± 33.5 ml), ($p = 0,001$). Furthermore, in the study individuals with fructose consumption ** BMI, ** waist circumference, * waist / hip ratio, * total cholesterol, ** uric acid, ** ALT, * AST, ** ALP, ** chocolate consumption amount, ** a significant positive relationship was found between the consumption of ready-made fruit juice and alcoholic beverages (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Conclusion: In our study, there was a strong correlation between the degree of steatosis and fructose consumption in individuals with NAYKH. It should be kept in mind that excessive consumption of fructose with nutrients may pose a risk for diseases such as obesity, non-alcoholic fatty liver, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The consumption of fructose in daily diet should be provided from natural sources and excessive consumption should be avoided.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; fructose; high fructose corn syrup; body mass index

Giriş

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), son dönem karaciğer hastalığına ilerleme gösteren, her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur [1]. NAYKH, karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde (kadınlarda $< 10-20$ g/gün, erkeklerde $< 20-40$ g/gün) histolojik olarak makro vesiküler yağlanmanın baskın olduğu geniş bir tabloyu içerir [2]. NAYKH'nin, en yaygın Amerika'da görüldüğü ve ülkemize ait yeterli istatistiklerin bulunmamasına karşın bugün batı toplumlarında hastalığın genel prevalansının %10-24 olduğu bildirilmektedir [3, 4]. Özellikle batı toplumlarında NAYKH, 5 yıllık gözlem sonucunda sağlık harcamalarını doğrudan veya dolaylı olarak yaklaşık %26 oranında artırdığı bildirilmiştir [5]. Hastalığa ait patogenezi, uzun yıllardır 'Çift vuruş' hipotezi olarak adlandırılan bir modelle açıklanmaya çalışılmaktadır [1]. Çift vuruş teorisi, basit steatozdan non-alkolik steatohepatit, fibrozis ve siroza doğru ilerleyen süreci en iyi ifade eder. Bu çift vuruşlar insülin direnci (İD) nedeniyle karaciğerde aşırı yağ birikmesi ve reaktif oksijen türleri nedeniyle oksidatif stresin birleşiminden oluşur.

Bu teoride birinci vuruş olan steatoz oluşumunda tip 2 diyabet (DM) ve obezitede sıklıkla bulunan insülin direnci anahtar rol oynamaktadır [6].

Günümüzde NAYKH tedavisi; hiperlipidemi, diyabet, obezite gibi risk faktörlerini değiştirmeye odaklıdır. Çoğu olguda tedavi amacı 6 aydan fazla bir sürede vücut ağırlığının %10' u kadar ağırlık kaybetmeyi başarmak ve bunu sürdürmektir. Kilo kaybının sürekliliği için yeterli-dengeli bir diyet ve egzersiz, tedavinin birer parçası olmalıdır [6].

İnsanlar yüzlerce yıl fruktozu ortalama 16-20 g/gün olacak şekilde diyetlerinde çoğunlukla taze meyveler ile sağlarken, batı tarzı diyetle yönelimin artması ile fruktoz tüketiminde önemli artış görülmüştür. Günümüzde Batılıların diyetlerinde enerjinin yaklaşık %15-20'sinin kaynağı fruktozdur (yaklaşık 85-100 g/gün) [7]. Fruktozun en önemli kaynağı, sükröz (%50 glikoz, %50 fruktoz) ve yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS)'dur. HFCS 1970'li yıllarda yiyecek ve içecek endüstrisi için, sükröze alternatif ve maliyeti daha düşük olarak üretilen bir fruktoz-glikoz sıvı tatlandırıcı olarak üretilmeye başlamıştır. Günümüzde HFCS, sükrözün yerini alarak başta kolalı içecekler

olmak üzere gazozlar, sodalar vb. alkolsüz içecekler ve hazır gıda ürünlerin üretiminin birçoğunda (bisküvi, çikolata, şekerleme, kek, kahvaltılık gevrekler gibi) kullanılmaktadır [8]. Birçok epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmada meyvelerin içinde doğal olarak bulunan ve meyve şekeri olarak bilinen fruktozun, son 30 yılda gıda sanayisinin en çok kullandığı tatlandırıcı haline gelmesinin ve artan tüketiminin obezite, insülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet (DM), hiperlipidemi, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, hiperürisemi, gut ve metabolik sendrom gibi hastalıkların ilintili olabileceğini düşündürmüştür [9-12]. Ayrıca fruktozdan zengin diyetin inflamasyonu arttırdığına dair literatürde bulgular bulunmaktadır ve inflamasyon kardiyovasküler hastalıklara yol açan önemli bir risk faktörüdür [13, 14].

Bu çalışma; NAYKH tanısı almış bireylerde fruktozdan zengin besinlerin tüketim düzeyini belirlemek ve bu düzeyin biyokimyasal parametreler ile antropometrik ölçümlerle ilişkisini saptamak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu araştırma, 2012-2013 yılları arasında çeşitli şikayetlerle Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve batın ultrasonografide farklı derecelerde grade1 (hafif), grade 2 (orta derece), grade 3 (şiddetli) yağlanma tespit edilen 19-65 yaş arası 45 hasta ve aynı polikliniklere çeşitli şikayetlerle başvurup USG tetkiklerinde steatoz saptanmamış 15 sağlıklı birey üzerinde yürütülmüştür. Araştırma gastroenterolog, diyetisyen ile multidisipliner bir şekilde yürütülmüştür. Bireylerden antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite kaydı ve bir günlük besin tüketim kaydı ve biyokimyasal bulgular alınmıştır. Bireylere son bir aylık süreci içerecek şekilde diyetlerinde fruktoz içeren bazı besinlerin tüketim sıklığı sorgulanmış ve bir günlük (24 saatlik) besin tüketimi kayıtları alınmıştır. Fiziksel aktivite düzeyleri, fiziksel aktivite kaydı ile değerlendirilmiştir. Antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi) alınmıştır. Bireylerin plazma glukoz, insülin, aspartataminotransferaz (AST), alani-naminotransferaz [5], triiodotironin (T3), serbest tiroksin (T4), troid stimulan hormon (TSH), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamiltransferaz (GGT), üre, ürik asit, kreatinin, yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K), trigliserit (TG), total kolesterol düzeyleri ile serumda hepatit B (HBs Ag), anti hepatit C (HCV) ve hepatobiliyer USG sonuçları kaydedilmiştir. Alkol kullanma öyküsü (bayan>10g/gün, erkek>20g/gün) ve HBs Ag veya Anti HCV pozitifliği olan, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, malignensi, kortikosteroid, metotreksat, tamoksifen

ve oral kontraseptif gibi sürekli ilaç kullanımı, jejunioileal bypass veya geniş ince barsak rezeksiyonu, kalp-böbrek yetmezliği, hemakromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalıkları saptanan, hamile, troid fonksiyon bozukluğu, insülin veya oral anti-diyabetik tedavisi alan diyabetik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışma için gerekli Etik Kurul izinleri alınmıştır. Katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

Bel çevresi:

İliak çıkıntı ile en alt kaburga kemiğinin ortasındaki en düşük çevre ölçümü, 0,01 cm duyarlı esnemeyen mezur ile alınmıştır [15]. Erkeklerde ≥ 94 cm risk ve ≥ 102 cm yüksek risk olarak, kadınlarda ise ≥ 80 cm risk ve ≥ 88 cm yüksek riskli kabul edilmiştir [16].

Kalça çevresi:

Kalça üzerindeki en geniş çevrenin ölçümü 0,01 cm duyarlı esnemeyen mezur ile alınmıştır [15].

Bel/kalça oranı (BKO):

Bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm) formülü ile hesaplanmıştır. Erkeklerde < 1 ve kadınlarda $< 0,85$ normal değer kabul edilmekte, bu değerlerin üzerinde ise obezite tanısı almıştır [17].

Beden Kütle İndeksi (BKİ):

Vücut ağırlığı (kg) ve boy uzunluğu (cm) ölçümleri alınarak BKİ değerleri (kg/m^2) hesaplanmıştır. BKİ 18,5-25 arasında olanlar normal, BKİ 25-29,9 arasında olanlar hafif kilolu, BKİ > 30 un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmiştir [17].

Fiziksel Aktivite Kaydı:

Bireylerin günlük gruplandırılmış fiziksel aktivite türleri ve süreleri kayıt edilmiştir. Bireylerin bazal metabolik hız (BMH) değerleri, yaş gruplarına ve cinsiyete göre belirlenmiş Schofield (1985) denklemi [18] ile hesaplanmıştır. Fiziksel aktivite türleri için belirlenmiş olan fiziksel aktivite oranı (PAR) değerleri ile bireylerin kayıt ettiği aktivite süreleri çarpılmıştır. Bu veri, bazal metabolizma hızlarının 1440 dakikaya bölünmesi ile elde edilen değerle çarpılmış ve bireylerin günlük toplam enerji harcamaları (günlük toplam enerji harcamaları TEH) elde edilmiştir. Fiziksel aktive düzeyleri (PAL) [19] ise, toplam enerji harcamasının bazal metabolizma hızına oranlanması ile belirlenmiştir [20].

Hepatobiliyer Ultrasonografi

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tek bir cihaz üzerinde yapılmış olup yağlanma tespitinde aşağıdaki kriterler esas alınmıştır:

1. Hafif steatoz (grade 1): Hepatik ekojenitede minimal diffüz artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma normalde olduğu gibi görülebiliyor.
2. Orta derecede steatoz (grade 2): Hepatik ekojenitede orta düzeyde artış; intrahepatik damarların kenarları ve diyafragma çok iyi görülemiyor.

3. Şiddetli steatoz (grade 3): Ekojenitede belirgin artış, karaciğer sağ lobunun posterior segmentine sesin penetre olamaması veya hepatik damarların, diyafragmanın görülemediği [21].

İstatistiksel Analiz

Analizlerde, SPSS 20.0 istatistik paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri ile sunulmuştur. Bireylerin anket formuna verdikleri cevaplardan kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenmiştir. Niteliksel veriler arasında ilişkilerin araştırılması için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bireylerden elde edilen niteliksel verilerin karşılaştırılması ve gruplar arasındaki farklılıkların araştırılmasında, tablolarda 5'den küçük veri bulunan göz sayısının, toplam göz sayısının %20' sini aşmadığı durumlarda Pearson Ki-kare, aştığı durumlarda ise Fisher'in kesin ki-kare testi uygulanmıştır. Niceliksel iki grubun karşılaştırılması amacıyla parametrik test koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal

Wallis analizi kullanılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak $p < 0,05$ ve/veya $p < 0,001$ olarak kabul edilmiştir. İki ya da daha çok sayısal değişken arasında ilişki olup olmadığını ve gücünü korelasyon analizi (Pearson) ile, biri iki kategorili niteliksel, diğeri sürekli sayısal veri türünde olanında ise Eta korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Bulgular

Grupların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, fiziksel aktivite durumu ve biyokimyasal bulguları Tablo 1 'de verilmiştir. Hepatosteatoz görülmeyen grubu yaş ortalaması en düşük, steatozu bulunan gruplardaki bireylerin yaş ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı yağlanma dereceleri arttıkça artmıştır ve tüm gruplarda bu farklılık istatistiksel açıdan önemlidir ($p < 0,001$). Hepatosteatozu olmayan gruptaki bireyler daha aktif olmakla birlikte, tüm gruplardaki bireyler sedenter/hafif aktivite düzeyine sahiptir ($p < 0,001$). Biyokimyasal bulgulara bakıldığında ise ürik asit, trigliserit, total kolesterol, VLDL, LDL, ALT, AST, GGT ve ALP düzeyleri gruplar arası farklılık göstermekte ve bu farklılık istatistiksel olarak önemlidir ($p \leq 0,001$).

Tablo 1. Hepatosteatoz düzeyine göre grupların demografik, antropometrik, biyokimyasal ve fiziksel aktivite bulguları.

	Grade 0 (n:15)	Grade 1 (n:15)	Grade 2 (n:15)	Grade 3 (n:15)	p
Demografik özellik					
Yaş, yıl	34±9,2	46±11,1	48±11,3	47±12,4	<0,05
Erkek/Kadın, n/%	%26,7/73,3	%26,7/73,3	%33,3/66,7	%26,7/73,3	0.812
Hipertansiyon, n/%	-	5/33,3	5/33,3	4/26,7	0.785
Aile DM öyküsü, n/%	3/20	6/40	9/60	9/60	0.458
Antropometrik ölçüm					
BKİ (kg/m ²)	24,6±3,3	29,9±3,2	35±6,4	39±8,2	<0,001
Bel çevresi (cm)	83,8±9,1	104,6±8,5	116±9,1	118±12,5	<0,001
Bel/kalça oranı	0,89±0,04	0,99±0,07	1,01±0,05	0,99±0,07	<0,001
Fiziksel aktivite					
PAL	1,67±0,12	1,60±0,13	1,48±0,07	1,46±0,06	<0,001
BMH(kkal)	1430,8±179,8	1414,8±130,1	1560,7±233,4	1484,8±164,7	0,125
TEH(kkal)	2405,4±413,9	2266±307,8	2329,7±429,8	2176,5±258,7	0,438
Biyokimyasal bulgular					
Glikoz(mg/dL)	92±4,9	98,2±10,6	109±20,4	97,5±13,5	0,013
Ürik asit(mg/dL)	3,9±0,61	4,9±0,79	5,9±1,1	6,1±1,07	<0,001
Trigliserit(mg/dL)	82,2±25,7	171±118,2	174±58,7	173±40,5	<0,001
Total Kolesterol(mg/dL)	139±33,5	201±28,0	191±49,2	175±46,9	0,001
HDL(mg/dL)	54,6±7,6	53,9±13,3	44,6±11,3	47,1±11,9	0,018
LDL(mg/dL)	92,4±11,6	114±23,8	114±37,5	104,9±49	0,130
VLDL(mg/dL)	16,4±7,4	34,4±23,6	34,8±11,8	31,8±15,1	0,001
ALT(U/L)	14,8±5,7	32±20,5	49,7±54,5	50,6±22,0	<0,001
AST(U/L)	23±16,7	29,7±14,9	30±28,5	40,7±22,0	<0,001
GGT(U/L)	42±16,8	30,6±18,3	45,3±27,6	59±63,6	<0,001
ALP(U/L)	50,8±15,4	73±22,1	81,4±19,2	83,6±19,5	<0,001

BKİ, beden kitle indeksi; PAL, fiziksel aktive düzeyi; BMH, bazal metabolik hız; TEH, günlük toplam enerji harcaması; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein; ALT, AlaninAminotransferaz; AST, aspartatamino-transferaz; GGT, Gama GlutamilTransferaz; ALP, AlkalenFosfataz.

Tablo 2'e göre bireylerin günlük diyetleriyle tükettikleri fruktozdan zengin besinlerin fruktoz, sukroz miktarları ve fruktozun kaynaklarına göre dağılımları dağılımı belirtilmiştir. Grade 0 grubunun günlük ortalama fruktoz tüketimi 14,1±8,3 g iken, grade 2 grubunun ortalama 43,4±13,2 g olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Fruktoz ve sukroz tüketimlerine bakıldığında ise grade 3 grubundaki bireylerin en yüksek tüketime sahip olduğu, günlük besinlerle alınan enerjinin % 7,8±2,87'inin fruktoz ve %17,9±5,56'sinin sukrozdan geldiği

gözlenmiştir. Alkolsüz gazlı içecek türleri (gazoz ve kolalı içecek) tüketim ortalamaları değerlendirildiğinde tüketimin en az olduğu grade 0 grubunda (8,7±5,7 ml) olduğu, hepatosteatoz olan gruplardaki tüketiminin ise sırasıyla grade 1=100±255,2 ml, grade 2=106,3±93,7 ml, grade 3= 291±335,55 ml'dir (p=0,001). Fruktozun önemli doğal kaynaklarından olan meyve tüketimi ise yine grade 2 (ortalama: 757±313,1 g) ve grade 3 (ortalama: 706,6±467 g) grubundaki bireylerde fazla miktardadır.

Tablo 2. Hepatosteatoz düzeyine göre bireylerin diyetleriyle alınan fruktoz kaynaklarının günlük tüketim ortalamaları, fruktoz, sukroz miktarları (g) ve günlük enerji gereksinimine dağılımı (%).

	Grade 0 (n:15)	Grade 1 (n:15)	Grade 2 (n:15)	Grade 3 (n:15)	p
Fruktoz kaynakları					0.064
Çikolata (g)	2.0±2.1	10.0±11.9	8.6±13.6	8.8±7.2	
Hazır kek (g)	1.7±2.6	5.9±6.1	11.6±12.7	11.7±8.8	<0.001
Şekerli bisküvi(g)	1±2.8	2.8±4.7	14±24.1	6.6±7.2	0.006
Şekerleme (g)	6±7.8	1.2±2.6	2.4±2.9	5.1±6.9	0.174
Bal, reçel, pekmez(g)	7.2±8.9	10.7±14.1	18.1±12.9	22.1±10.9	0.001
Çay şekeri (g)	6.1±7.8	16.5±18.9	24.8±21.2	33.6±26.2	0.174
Sebze (g)	180±107.5	179±163.3	141.3±78.9	119.3±64.1	0.617
Meyve (g)	256±225.7	260±216.2	757±313.1	706.6±467	<0.001
Hazır meyve suyu(ml)	4.6±8.5	29±51.7	123.6±136.2	56±100.1	<0.001
Alkolsüz gazlı içecek (ml)	8.7±5.7	100±255.2	106.3±93.7	291±335.5	0.001
Soğuk Çay (ml)	3.4±8.3	6.7±15.2	8.7±20.2	13.3±27.2	<0.001
Meyveli Soda(ml)	5±11.5	25,6±55.6	31.3±55.5	38.3±60.2	0.174
Çözünebilir kahve (g)	3.3±9.2	4.7±9.8	14.3±17.4	5.6±6.6	0.015
Fruktoz(g)	14.1±8.3	18.5±10.3	43.4±13.2	42.0±13.5	<0.001
Fruktoz(TEG%)	2.5±1.60	3.3±1.88	7.5±2.39	7.8±2.87	<0.001
Sükroz(g)	21.0±13.4	44.4±30.5	80.9±37.2	97.7±32.7	<0.001
Sükroz(TEG%)	3.6±2.51	7.8±5.41	14.2±7.34	17.9±5.56	<0.001

TEG: Toplam enerji gereksinmesi

Bireylerin fruktoz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında Tablo 3'e göre, BKİ (r=0.446, p<0.001), bel çevresi (r= 0.504, p<0.001), bel/kalça oranı (r= 0.308, p=0.017), total kolesterol (r= 0.274, p=0.034), ürik asit (r= 0.383, p=0.003), ALT (r= 0.353, p=0.006), AST (r= 0.269, p=0.038), ALP (r= 0.508, p<0.001), çikolata tüketim miktarı (g) (r= 0.345, p=0.007), hazır meyve suyu (ml) (r= 0.424, p=0.001) ve alkolsüz gazlı içecek (r= 0.294, p=0.023) arasında önemli pozitif ilişki bulunmaktadır. Ayrıca, hepatosteatoz derecesi, fruktoz tüketimi ile kuvvetli düzeyde ilişkilendirilmiştir (r=0.979).

Tablo 3. Bireylerin fruktoz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişki.

Değişkenler	Fruktoz Tüketimi (g/gün)	
	r	p
Yaş (yıl)	0.243	0.062
BKİ(kg/m ²)	0.446	<0.001**
Bel çevresi (cm)	0.504	<0.001**
Bel/kalça oranı(cm)	0.308	0.017*
Açlık glikoz (mg/dl)	0.197	0.132
Total kolesterol(mg/dl)	0.274	0.034*
LDL -K(mg/dl)	0.216	0.097
HDL-K(mg/dl)	-0.171	0.216
TG (mg/dl)	0.204	0.117
Ürik asit(mg/dl)	0.383	0.003
ALT(U/L)	0.353	0.006**
AST(U/L)	0.269	0.038*
ALP(U/L)	0.508	<0.001**
Çikolata tüketimi(g)	0.345	0.007**
Hazır meyve suyu(ml)	0.424	0.001**
Kolalı içecekler(ml)	0.294	0.023*
Hepatosteatoz derecesi	0.979***	<0.001**

***eta katsayısı kullanılmıştır

Tartışma

Non-alkolik karaciğer yağlanması, son yıllarda tüm dünyada önemi gittikçe artmakta ve batı toplumlarında sık görülen bir patolojidir. NAYKH'nın klinik önemi, genel popülasyonda sık görülmesinden siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimalinden kaynaklanmaktadır.

Son 30 yılda, meyvelerin içinde doğal olarak bulunan ve meyve şekeri olarak bilinen fruktoz gıda sanayisinin en çok kullandığı tatlandırıcı haline gelmiştir. Doğal yiyeceklerle alımı yararlı olan bu şeker türünün gıda sanayisindeki kullanımı arttıkça, doğal olmayan yollardan fazla tüketiminin beslenmeye bağlı hastalıklara (obezite, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, gut ve metabolik sendrom gibi) yol açabileceğine dikkat çekilmiştir [22]. HFCS' nin aşırı tüketimi (öncelikle alkolsüz gazlı içecek formları) ağırlık kazanımı-obezite ve artmış NAYKH riski ile ilişkilendirilmektedir [22]. Bray ve ark. [23] Amerika' da yaşayan iki yaş üzeri bireyler üzerinde yaptığı çalışmada, bireylerin ortalama günlük 132 kaloriyi HFCS' den ve ortalama 318 kkal ise diyetle eklenen tatlandırıcılardan ek olarak aldıklarını bildirmiştir. İsrail Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi (MABAT) çalışmasına [24] katılan ve ultrasonografi ile NAYKH tanısı alan 69 bireyin, karaciğer yağlanması bulunmayan gruba (115 kişi) göre fruktozdan zengin alkolsüz gazlı içecekleri 2 kat daha fazla tükettiği saptanmıştır. Ayrıca, alkolsüz gazlı içecek (p = 0,03) ve kırmızı et tüketimi (p < 0,001), NAYKH' a yakalanma riski ile ilişkilendirilmiştir. WHO ve FAO' nun 2003 yılındaki 'Diyet, Beslenme ve Kronik Hastalıkları Önleme' raporunda günlük basit şeker alımının (ilave şeker ve bal, şurup ve meyve suyu gibi doğal olarak alınan şekerler), toplam enerjinin %10' unu geçmemesini tavsiye etmektedir [25].

Bu çalışmada ise bireylerin fruktoz tüketimleri ile çeşitli değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, total kolesterol, ürik asit, ALT, AST, ALP, çikolata tüketim miktarı, hazır meyve suyu ve kolalı içecek arasında önemli pozitif bir ilişki belirlenmiştir. Yağlanma derecesi ve fruktoz tüketimi arasında ise kuvvetli düzeyde ilişkinin olduğu ve yağlanmanın derecesi fruktoz tüketim düzeyinin artışıyla arttığı görülmüştür.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

NAYKH ve diyet fruktoz ilişkisini inceleyen araştırmalar oldukça azdır. Fruktoz tüketimi ile lipit düzeyleri ve insülin duyarlılığındaki ilişkiyi değerlendirebilmek, ayrıca bireylerin NAYKH' ye yakalanmamak için beslenme önerilerinde, diyet fruktoz, HFCS veya sükrozun ne miktarda alınması gerektiğinin

netleşmesi açısından randomize kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışma sonucunda NAYKH'ye sahip bireylerin yağlanma görülmeyen bireylere göre daha fazla fruktoz içeren besinler tükettiği, yağlanma derecesinin arttıkça fruktoz tüketiminin arttığı ve bireylerde fruktoz tüketiminin en önemli kaynakları, alkolsüz kolalı içecekler olarak belirlenmiştir Türkiye'de NAYKH'ye sahip bireylerin fruktoz tüketimini saptamaya yönelik veya hangi miktar/çeşitte fruktozun NAYKH'ye yakalanmaya etkisinin olacağına yönelik yapılan sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle, bu çalışmanın fruktoz tüketimi ile NAYKH olan ilişkisini değerlendirmek açısından bir yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Referanslar

1. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit. Güncel Gastroenteroloji 2011; 15: 98-106.
2. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis 2001; 21: 17-26.
3. Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, Devci S, Açık Y, Bahçecioğlu İH. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006; 5: 41-46.
4. Bayrakçı B, Günşar F. Nonalkolik Steatohepatit. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9: 167-76.
5. Baumeister SE, Völzke H, Marschall P et al. Impact of Fatty Liver Disease on Health Care Utilization and Costs in a General Population: A 5-Year Observation. Gastroenterology 2008; 134: 85-94.
6. Gören B, Fen T. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25: 841-50.
7. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44-52.
8. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. The American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 1716-21.
9. Tappy L, Le KA, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. Nutrition 2010; 26: 1044-49.









10. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010; 121: 1356-64.
11. Bray GA. Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. *Current Opinion in Lipidology* 2010; 21: 51-7.
12. Ter Horst KW, Schene MR, Holman R, Romijn JA, Serlie MJ. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: a systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 104: 1562-76.
13. Ding XQ, Wu WY, Jiao RQ et al. Curcumin and allopurinol ameliorate fructose-induced hepatic inflammation in rats via miR-200a-mediated TXNIP/NLRP3 inflammasome inhibition. *Pharmacological Research* 2018; 137: 64-75.
14. Yilmaz S, Canpolat U, Baser K, Unal S, Kuyumcu MS, Aydogdu S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts functionally significant coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2018; 46: 129-35.
15. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanmasi. *Diyet El Kitabı Hatipoglu Yayınevi Ankara* 2008; 67-141.
16. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*. 1995; 311: 1401-405.
17. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series* 2000; 894: 1-253.
18. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human nutrition Clinical nutrition* 1985; 39: 5-41.
19. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R, Ulbright TM, Martis N, Jones DR, et al. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.
20. Brzek P, Gebczynski AK, Ksiazek A, Konarzewski M. Effect of calorie restriction on spontaneous physical activity and body mass in mice divergently selected for basal metabolic rate (BMR). *Physiology & Behavior* 2016; 161: 116-22.
21. Mahaling DU, Basavaraj MM, Bika AJ. Comparison of lipid profile in different grades of non-alcoholic fatty liver disease diagnosed on ultrasound. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2013; 3: 907-12.
22. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients* 2017; 9.
23. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 79: 537-43.
24. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; 47: 711-17.
25. Margetts B. FAO/WHO launch expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases. *Public Health Nutrition* 2003; 6: 323-25.

To cite this article: Ogden M, Yuksel U, Akkaya S, Bulut IU, Bakar B, Ozveren MF. Possible predictive markers to make a decision for surgical intervention in discography. Turk J Clin Lab 2019; 10: 197-208.

■ Original Article

Possible predictive markers to make a decision for surgical intervention in discography

Radyolojik görüntülerle klinik semptomları uyumlu olmayan lomber disk hernisi hastalarında diskografi uygulaması

Mustafa OGDEN^{*1} , Ulas YUKSEL² , Suleyman AKKAYA¹ , İbrahim Umut BULUT¹ , Bulent BAKAR¹ , Mehmet Faik OZVEREN¹ 

¹Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Kirikkale/TURKEY

²Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara/TURKEY

Abstract

Aim: In this retrospective study, the diagnostic and therapeutic events of discography and disc-blockage (discoblock) were investigated in patients whose clinical symptoms could not be explained by CT and/or MR images.

Material and Methods: The study included patients applied with discography between August 2014 and October 2016. Patient data were recorded, consisting of age, gender, pre-procedure Visual Analogue Scale (VAS) score (PRE-VAS), post-procedure VAS score (POST-VAS), and pre-procedure "Japanese Orthopedic Association" (JOA) score (PRE-JOA), post-procedure JOA score (POST-JOA), long-term follow-up VAS score (FOLLOW-VAS) and JOA score (FOLLOW-JOA), level of herniated disc in the spinal column (L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1), size of herniated disc ("bulging", "protrusion", "extrusion") and localization of the herniated disc in the spinal canal (median or foraminal).

Results: Evaluation was made of a total of 22 patients (11 females, 11 males) aged 32 - 60 years. Discectomy after discography and/or discoblock was applied to 12 patients. The PRE-VAS scores of patients who underwent discectomy were higher than those of patients who did not undergo surgery, and the scores were lower in the postoperative period than those of the unoperated group. The long term (6 months) follow-up results indicated that patients with discectomy and those without surgery had similar levels of pain. The JOA scores of patients with discectomy were higher than those of patients without surgery.

Conclusion: At the end of this study, it was thought that discography and discoblock procedure could be an adjunctive test for decision-making in respect of surgery for patients who were not diagnosed using radiological views and clinical symptoms. Furthermore, it was considered that the VAS score applied before and after discography may identify the patients who will be applied with discectomy.

Keywords: disc herniation; discography; discoblock; visual analogue scale; Japanese Orthopedic Association score

Corresponding author*: Mustafa Ogden, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Kirikkale/TURKEY

E-posta: mustafaogden38@gmail.com

ORCID: 0000 0002 7129 0936

Received: 11.09.2018 accepted: 01.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.459085

Öz

Amaç: Halen bazı mekanik veya intervertebral disk kökenli bel ağrılarında radyolojik tanı yöntemleri her zaman yeterli olamayabilmektedir. Bu klinik çalışmada mevcut klinik semptomları uygulanan BT ve/veya MR tetkiki görüntüleri ile açıklanamayan hastalarda diskografi ve disk blokajı uygulamasının hastaların tanı ve tedavisine fayda sağlayıp sağlamadığı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ağustos 2014 ile Ekim 2016 tarihleri arasında diskografi uygulanan hastalar dahil edildi. Bu hastalara ameliyat öncesi ve sonrası Görsel analog skala (VAS) "Japanese Orthopedic Association" (JOA) ölçeği uygulandı. Disk blokajı sonrası ağrı şikayeti azalmayan hastalar takibe alındı ve ağrı şikayeti azalan hastalara standart mikrodisektomi girişimi uygulandı. Hastalar altı ay süre ile takip edildi ve bu süre sonunda bu hastalara tekrar başta uygulanan ölçekler uygulandı.

Bulgular: Diskografi yapıp ameliyat edilmeyen hastalarda diskografi işlemi öncesi VAS puanının fazla olmasının işlem sonrası VAS puanını arttırdığı gözlemlendi. Diskografi öncesi JOA puanları düşüğe diskografi öncesi ve sonrası VAS puanlarının yükseldiği gözlemlendi. Yine diskografi öncesi VAS puanının yüksek olduğu koşulda diskografi sonrası VAS puanının da yüksek olacağı görüldü. Bu bulgularla diskografinin ağrı üzerine etkisinin olmadığı düşünüldü. Oysa disektomi yapılan grupta ameliyat öncesi VAS ve JOA puanı düşük olduğu koşulda ameliyat sonrası JOA puanının arttığı ve erkek hastalarda uzun dönem takipte VAS puanlarının daha düşük bulunduğu saptandı. Ayrıca disektomi yapıldığı koşulda ameliyat sonrası JOA puanlarının artarken VAS puanlarının azaldığı düşünüldü. Bu bulgularla disektominin hem ağrıyı azalttığı ve hem de JOA puanını arttırdığı düşünüldü.

Sonuç: Bu çalışmanın sonunda radyolojik görüntüleri ile klinik semptomları birbiri ile uyuşmayan hastalarda ameliyatla tedavi kararını verebilmek için diskografinin ve diskoblok işleminin yardımcı bir test olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: disk herniasyonu; diskografi; diskoblok; görsel analog skala; Japanese Orthopedic Association ölçeği

Introduction

In order to investigate the etiological factors, radiological examination methods such as computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) and direct radiography are usually used in patients with low back pain accompanied by radiculopathy. However, these methods are not always sufficient diagnostic tools in the pathophysiology of the low back pain, which is still based on some mechanical lumbar pain or intervertebral disc herniation [1,2]. Sometimes, MR examination is not sufficient to diagnose the pathophysiology in patients with low back pain without radicular pain, or with mild clinical symptoms [3]. In such patients, "discography" which is a painful provocative surgical method can be performed to diagnose the pathophysiology of the low back pain. At the same time, it can be used to diagnose an abnormal intervertebral disc texture, and to assist in establishing the relationship between clinical symptoms and radiological findings [2,4,5,6].

Discoblock following the discography is another diagnostic method that shows whether or not this pain which is developed by the discography is reduced after anesthetic drug and / or corticosteroid drug injection into the intervertebral disc. If the patient's pain is diminished or does not continue after discoblock application, it may be considered that the back pain may be of intervertebral disc origin, and this procedure

could help the surgeon to make the decision to apply surgical treatment to the patient [7].

The aim of this retrospective study was to investigate the diagnostic and therapeutic events of discography and discoblock in patients whose clinical symptoms could not be explained by CT and / or MR images.

Materials and Methods

This retrospective study was conducted with the approval of the Local Ethics Committee. (Date: 23.08.2018, decision no: 20/01)

Patients included in the study were those applied with discography between August 2014 and October 2016.

Patient inclusion criteria:

- Suffering from lumbar pain but not radicular pain
- Pain lasting for at least 3 months
- Pain unresponsive to preventive treatment modalities
- Pain not caused by instability and / or spinal deformity
- Pain not originating from the facet and / or sacroiliac joint
- No previous surgery on the lumbar region
- No definite relationship between the radiological view and symptoms and clinical symptoms
- No overlapping of the electromyography (EMG) examination results and patient complaints / clinical symptoms / radiological events

Patient exclusion criteria:

- Radicular type of lumbar pain
- Other factors (such as tumor, infection, rheumatic disease) diagnosed in the spine or elsewhere in the body,
- Polyneuropathy / trapped neuropathy detected on EMG examination
- Detection of spinal fracture / spondylosis / spondylolisthesis
- History of any surgery or infection in the lumbar region.

All patient data were recorded by the same researcher (U.Y.),

consisting of age, gender, pre-procedure Visual Analogue Scale (VAS) score (PRE-VAS), post-procedure VAS score (POST-VAS), and pre-procedure “Japanese Orthopedic Association” (JOA) score (PRE-JOA), post-procedure JOA score (POST-JOA), long-term follow-up VAS score (FOLLOW-VAS) and JOA score (FOLLOW-JOA). Findings were also recorded of the level of the herniated disc in the spinal column (L1-2, L2-3, L3-4, L4-5, L5-S1), the size of the herniated disc ("bulging", "protrusion", "extrusion") and localization of the herniated disc in the spinal canal (median or foraminal) (Table 1).

Table 1: Descriptive table of patients who were conservatively treated (unoperated group) and patients who were applied with discectomy (N: patient number, PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score).

		UNOPERATED	DISCECTOMY
Demographic findings	Variable	Frequency	Frequency
Gender	Female	5 (50.0%)	6 (50.0%)
	Male	5 (50.0%)	6 (50.0%)
Level of herniated disc at the spinal colon	L1-2	-	-
	L2-3	1 (10.0%)	-
	L3-4	2 (20.0%)	2 (16.7%)
	L4-5	6 (60.0%)	10 (83.3%)
	L5-S1	1 (10.0%)	-
Size of herniated disc	Bulging	3 (30.0%)	1 (8.3%)
	Protrusion	6 (60.0%)	9 (75%)
	Extrusion	1 (10.0%)	2 (16.7%)
Localization of herniated disc in the spinal canal	Median	4 (40.0%)	5 (41.7%)
	Foraminal	6 (60.0%)	7 (58.3%)
Scales	Score		
PRE-VAS	6	3 (30.0%)	-
	7	4 (40.0%)	3 (25.0%)
	8	3 (30.0%)	5 (41.7%)
	9	-	4 (33.3%)
POST-VAS	0	-	1 (8.3%)
	1	-	3 (25.0%)
	2	-	7 (58.3%)
	3	1 (10.0%)	1 (8.3%)
	4	6 (60.0%)	-
	5	3 (30.0%)	-
FOLLOW-VAS	0	-	1 (8.3%)
	1	5 (50.0%)	7 (58.3%)
	2	3 (30.0%)	4 (33.3%)
	3	2 (20.0%)	-
PRE-JOA	0	5 (50.0%)	10 (83.3%)
	1	5 (50.0%)	2 (16.7%)
POST-JOA	1	2 (20.0%)	-
	2	8 (80.0%)	1 (8.3%)
	3	-	11 (91.7%)
FOLLOW-JOA	2	4 (40%)	12 (100.0%)
	3	6 (60%)	

Discography

VAS (PRE-VAS) and JOA (PRE-JOA) scales were applied to all patients before the entire procedure. To perform the discography procedure, a 22Gx25cm needle (Chiba, Geotek, Turkey) was inserted into intervertebral disc through the "Kambin's triangle" (Figure 1) and 2-3 ml iopromide (Ultravist-370, Bayer, Germany) was administered into the intervertebral disc (8,9) (Figure 2). Care was taken not to damage the nerve root during the procedure. Then, to apply the intervertebral disc block (discoblock), a mixture of the contrast agent and bupivacaine (Marcaïn, AstraZeneca, Turkey) was injected into the disc following discography. Corticosteroid (Depomedrol, Pfizer, Turkey) was also injected into the intervertebral disc. The scales (POST-VAS and POST-JOA) were reapplied in the first 24 hours after the discoblock operation and patients with continuing back pain after the discoblock were followed up without surgery. Standard microdiscectomy was performed to the patients with diminished or discontinued back pain. All patients were followed up for six months and at the end of this period the scales were reapplied.

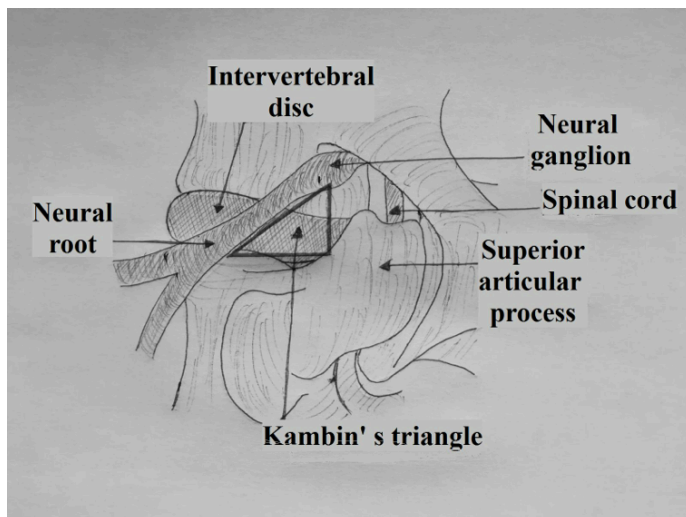


Figure 1: Schematic view of the Kambin's triangle targeted for discography and disc blockage



Scales

Before and after the discography, the following scales were applied to all the patients to determine the pain level and quality of life:

- **Visual Analogue Scale (VAS):** This scale is accepted in literature and in this study it was used to evaluate the pain on a scale between 0 and 10 points. Higher points indicated a higher level of pain (10).

- **"Japanese Orthopedic Association" (JOA) scale:** This scale is accepted in literature and is used to determine bladder and / or bowel function levels together with lower and / or upper extremity motor and sensory function levels of patients. The total score of the scale ranges between 0 and 3, and lower points indicated increased functional loss of the patient (7,11).

Discectomy

In patients with decreased pain complaints after the application of discoblock, a standard hemilaminotomy was performed at the relevant intervertebral disc level. The operations were performed with the patient positioned prone

under general anesthesia under microscope guidance by the same researcher (M.O.) and the relevant intervertebral disc was excised at the required amount.

Statistical analysis

Patient data were analyzed using the Kruskal-Wallis test. The Mann-Whitney U test was applied in the binary comparisons of the groups. The ROC-Curve test was performed to determine the predictive prognostic properties of the scales and the sensitivity specificity ratios were determined by setting "cut-off" values. Spearman's rho Correlation test was used to determine the correlation between parameters. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Evaluation was made of a total of 22 patients, comprising 11

females and 11 males, aged 32 - 60 years. During or after the procedure, no complication related to the discography (such as infection, hemorrhage, nerve root injury) was observed in any patient in short or long-term follow-up.

Patients were divided into two groups as those who underwent discectomy (DISCECTOMY group, $n=12$) and those who were followed up with conservative treatment without discectomy (UNOPERATED group, $n=10$). Median age was 46 years in the patient group who underwent discectomy. In these patients, disc herniation was found to be most prominent in the L4-5 intervertebral disc and was mostly seen as protrusion. There were significant differences between the groups in terms of the PRE-VAS ($Z = -2.588$, $p = 0.010$), POST-VAS ($Z = -4.039$, $p < 0.001$) and POST-JOA ($Z = -4.109$, $p < 0.001$) scores (Table 1, Table 2, Figure 3).

Table 2: Statistical analysis of the findings of the patients who were not treated operatively and patients who were applied with discectomy. Mann-Whitney U test, $p < 0.05$ (Z: Z score, PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score).

Variable	Z	p
Age (year)	-1.091	0.275
Gender (female=1, male=2)	0.000	1.000
Level of herniated disc at the spinal colon	-0.338	0.736
Size of herniated disc	-1.163	0.245
Localization of herniated disc in the spinal canal	-0.077	0.938
PRE-VAS score	-2.588	0.010
POST-VAS score	-4.039	<0.001
FOLLOW-VAS score	-1.212	0.226
PRE-JOA score	-1.633	0.102
POST-JOA score	-4.109	<0.001
FOLLOW-JOA score	-2.366	0.018

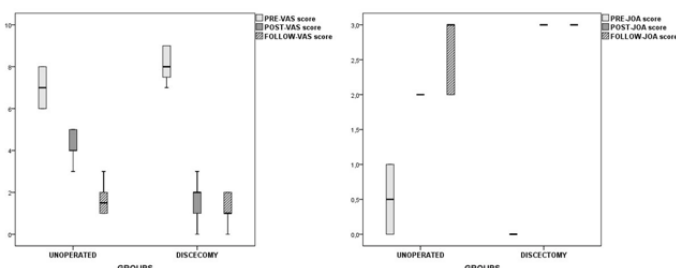


Figure 3: VAS and JOA scores of the patients before and after discography (PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score)

In the DISCECTOMY group, the preoperative VAS score was

8 and postoperative VAS score was 2. In these patients, JOA score was 0 preoperatively, and 3 postoperatively. In both groups, FOLLOW-VAS scores were similar in the long-term follow-up. A statistically significant difference was determined between the groups in respect of the FOLLOW-JOA scores ($Z = -2.366$, $p = 0.018$). There was no significant difference between the groups in terms of the level of the herniated disc, or size and location of the herniated disc in the spinal canal ($p > 0.05$). When the patients were divided into groups according to gender, no statistically significant difference was determined in respect of the level of the herniated disc, size of the herniated disc and location of the herniated disc in the spinal canal (Table 3, Table 4, Table 5).



Table 3: Descriptive table of patients according to gender (N: patient number, PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score).

		FEMALE	MALE
Demographic findings	Variable	N (%)	N (%)
Level of herniated disc at the spinal colon	L1-2	-	-
	L2-3	-	1 (9.1%)
	L3-4	3 (27.3%)	1 (9.1%)
	L4-5	7 (63.6%)	9 (81.8%)
	L5-S1	1 (9.1%)	-
Size of herniated disc	Bulging	1 (9.1%)	3 (27.3%)
	Protrusion	9 (81.8%)	6 (54.5%)
	Extrusion	1 (9.1%)	2 (18.2%)
Localization of herniated disc in the spinal canal	Median	3 (27.3%)	6 (54.5%)
	Foraminal	8 (72.7%)	5 (45.5%)
Discectomy	Yes	6 (54.5%)	5 (45.5%)
	No	5 (45.5%)	6 (54.5%)
Scales	Score		
PRE-VAS	6	1 (9.1%)	2 (18.2%)
	7	3 (27.3%)	4 (36.4%)
	8	4 (36.4%)	4 (36.4%)
	9	3 (27.3%)	1 (9.1%)
POST-VAS	0	-	1 (9.1%)
	1	1 (9.1%)	2 (18.2%)
	2	5 (45.5%)	2 (18.2%)
	3	3 (27.3%)	2 (18.2%)
	4	2 (18.2%)	3 (27.3%)
	5	-	1 (9.1%)
FOLLOW-VAS	0	-	1 (9.1%)
	1	4 (36.4%)	8 (72.7%)
	2	7 (63.6%)	-
	3	-	2 (18.2%)
PRE-JOA	0	7 (63.6%)	8 (72.7%)
	1	4 (36.4%)	3 (27.3%)
POST-JOA	1	1 (9.1%)	1 (9.1%)
	2	5 (45.5%)	4 (36.4%)
	3	5 (45.5%)	6 (54.5%)
FOLLOW-JOA	2	2 (18.2%)	2 (18.2%)
	3	9 (81.8%)	9 (81.8%)

Table 4: Descriptive table of patients according to the size of the herniated disc (N: patient number, PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score).

		BULGING	PROTRUSION	EXTRUSION
Demographic findings	Variable	N (%)	N (%)	N (%)
Gender	Female	1 (25.0%)	9 (60.0%)	1 (33.3%)
	Male	3 (75.0%)	6 (40.0%)	2 (66.7%)
Level of herniated disc at the spinal colon	L1-2	-	-	-
	L2-3	-	2 (6.7%)	-
	L3-4	1 (25.0%)	3 (20.0%)	-
	L4-5	3 (75.0%)	11 (73.3%)	2 (66.7%)
	L5-S1	-	-	1 (33.3%)
Localization of herniated disc in the spinal canal	Median	3 (75.0%)	6 (40.0%)	-
	Foraminal	1 (25.0%)	9 (60.0%)	3 (100.0%)
Discectomy	No	3 (75.0%)	6 (40.0%)	1 (33.3%)
	Yes	1 (25.0%)	9 (60.0%)	2 (66.7%)
Scales	Score			
PRE-VAS	6	1 (25.0%)	2 (13.3%)	-
	7	1 (25.0%)	5 (33.3%)	1 (33.3%)
	8	2 (50.0%)	5 (33.3%)	1 (33.3%)
	9	-	3 (20.0%)	1 (33.3%)
POST-VAS	0	-	1 (6.7%)	-
	1	1 (25.0%)	1 (6.7%)	1 (33.3%)
	2	-	7 (46.7%)	-
	3	1 (25.0%)	-	1 (33.3%)
	4	2 (50.0%)	4 (26.7%)	-
	5	-	2 (13.3%)	1 (33.3%)
FOLLOW-VAS	0	-	1 (6.7%)	-
	1	2 (50.0%)	8 (53.3%)	2 (66.7%)
	2	1 (25.0%)	5 (33.3%)	1 (33.3%)
	3	1 (25.0%)	1 (6.7%)	-
PRE-JOA	0	3 (75.0%)	9 (60.0%)	3 (100.0%)
	1	1 (25.0%)	6 (40.0%)	-
POST-JOA	1	-	1 (6.7%)	1 (33.3%)
	2	3 (75.0%)	6 (40.0%)	-
	3	1 (25.0%)	8 (53.3%)	2 (66.7%)
FOLLOW-JOA	2	2 (50.0%)	1 (6.7%)	1 (33.3%)
	3	2 (50.0%)	14 (93.3%)	2 (66.7%)



Table 5: Descriptive table of patients according to the localization of the herniated disc in the spinal canal (N: patient number, PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography, PRE-JOA: JOA scale score before discography, POST-JOA: JOA score after discography, FOLLOW-VAS: long-term follow-up VAS score, FOLLOW-JOA: long-term follow-up JOA score).

		MEDIAL	FORAMINAL
Demographic findings	Variable	N (%)	N (%)
Gender	Female	3 (33.3%)	8 (61.5%)
	Male	6 (66.7%)	5 (38.5%)
Level of herniated disc at the spinal colon	L1-2	-	-
	L2-3	1 (11.1%)	-
	L3-4	2 (22.2%)	2 (15.4%)
	L4-5	6 (66.7%)	10 (76.9%)
	L5-S1	-	1 (7.7%)
Size of herniated disc	Bulging	3 (33.3%)	1 (7.7%)
	Protrusion	6 (66.7%)	9 (69.2%)
	Extrusion	-	3 (23.1%)
Discectomy	No	4 (44.4%)	6 (46.2%)
	Yes	5 (55.6%)	7 (53.8%)
Scales	Score		
PRE-VAS	6	2 (22.2%)	1 (7.7%)
	7	1 (11.1%)	6 (46.2%)
	8	5 (55.6%)	3 (23.1%)
	9	1 (11.1%)	3 (23.1%)
POST-VAS	0	-	1 (7.7%)
	1	1 (11.1%)	2 (15.4%)
	2	4 (44.4%)	3 (23.1%)
	3	1 (11.1%)	1 (7.7%)
	4	2 (22.2%)	4 (30.8%)
	5	1 (11.1%)	2 (15.4%)
FOLLOW-VAS	0	-	1 (7.7%)
	1	5 (55.6%)	7 (53.8%)
	2	3 (33.3%)	4 (30.8%)
	3	1 (11.1%)	1 (7.7%)
PRE-JOA	0	7 (77.8%)	8 (61.5%)
	1	2 (22.2%)	5 (38.5%)
POST-JOA	1	1 (11.1%)	1 (7.7%)
	2	3 (33.3%)	6 (46.2%)
	3	5 (55.6%)	6 (46.2%)
FOLLOW-JOA	2	2 (22.2%)	2 (15.4%)
	3	7 (77.8%)	11 (84.6%)

Correlation analysis findings

In the UNOPERATED group, a positive correlation was found between POST-VAS scores and size of the herniated disc ($r = 0.659, p = 0.038$) and between POST-VAS and PRE-VAS scores ($r = 0.643, p = 0.045$). A negative correlation was found between the PRE-JOA and PRE-VAS scores ($r = -0.775, p = 0.009$), between PRE-JOA and POST-VAS scores ($r = -0.677, p = 0.031$), between POST-VAS and POST-JOA scores ($r = -0.697, p = 0.025$) and between FOLLOW-JOA and FOLLOW-VAS scores ($r = -0.849, p = 0.002$). In the DISCECTOMY group, there was a negative correlation between gender and FOLLOW-VAS score ($r = -0.716, p = 0.009$), between PRE-JOA and PRE-VAS scores ($r = -0.621, p = 0.031$) and between PRE-JOA and POST-JOA scores ($r = -0.674, p = 0.016$).

In female patients, a positive correlation was found between the level of the herniated disc and size of the herniated disc ($r=0.712, p=0.014$), between discectomy and POST-JOA score ($r = 0.830, p = 0.002$) and between the PRE-VAS and FOLLOW-VAS scores ($r=0.655, p=0.029$). In these patients, a negative correlation was found between the POST-VAS scores and discectomy ($r=-0.920, p<0.001$), between POST-VAS and POST-JOA scores ($r = -0.838, p = 0.001$), between PRE-JOA and PRE-VAS scores ($r = -0.873, p <0.001$) and between PRE-JOA and FOLLOW-VAS scores ($r = -0.607, p = 0.048$). The location of the herniated disc in the spinal canal (midline, foraminal) did not affect the results of the study. In male patients, a positive correlation was found between the discectomy and PRE-VAS scores ($r = 0.820, p = 0.002$), between discectomy and POST-JOA scores ($r = 0.971, p <0.001$), between POST-VAS and FOLLOW-VAS scores ($r = 0.619, p = 0.042$), between POST-JOA scores and the level of the herniated disc ($r = 0.643, P = 0.033$) and between POST-JOA and PRE-VAS scores ($r = 0.764, p = 0.005$).

If the herniated disc was located in the midline region in the spinal canal, POST-JOA scores were positively correlated with the placement level of the herniated disc ($r = 0.846, p = 0.004$), PRE-VAS scores ($r = 0.739, p = 0.023$), discectomy ($r = 0.968, p <0.001$), and negatively correlated with the POST-VAS scores ($r = -0.938, p <0.001$). POST-VAS scores were negatively correlated with the level of the herniated disc ($r = -0.873, p = 0.002$) and discectomy ($r = -0.909, p = 0.001$). If the herniated disc was located in the foraminal region in the spinal canal, a positive correlation was found between POST-JOA scores and

discectomy ($r = 0.849, p <0.001$) whereas a negative correlation was found between POST-JOA scores and the level of the herniated disc ($r = -0.622, p = 0.023$) and between POST-JOA and POST-VAS scores ($r = -0.833, p <0.001$). In these patients, a negative correlation was found between POST-VAS and discectomy ($r=-0.886, p<0.001$), between PRE-VAS and PRE-JOA scores ($r = -0.720, p = 0.006$), between the FOLLOW-VAS and FOLLOW-JOA scores ($r = -0.598, p = 0.031$).

ROC-Curve analysis findings

For the consideration of performing discectomy, the PRE-VAS scores obtained before discography were determined to be 75% sensitive and 70% specific if the PRE-VAS score was 7.5 and above (area = 0.813, $p = 0.013$, cut-off value = 7.5).

For the consideration of conservative treatment, the POST-VAS scores of the patients obtained immediately after discography were determined as 91.7% specific and 100% sensitive if the POST-VAS score was 2.5 or less (area = 0.996, $p <0.001$, cut-off value = 2.5) (Table 6, Figure 4). PRE-JOA scores were not found to be sensitive or specific in the consideration of performing discectomy or conservative treatment modalities (area = 0.333, $p = 0.187$).

Table 6: Table of sensitivity and specificity values of PRE-VAS and POST-VAS scales. ROC-Curve test, $p <0.05$ (PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography)

Variable	Area	p	Cut-off value
PRE-VAS score	0.813	0.013	2.5
POST-VAS score	0.996	<0.001	2.5
PRE-JOA score	0.333	0.187	-

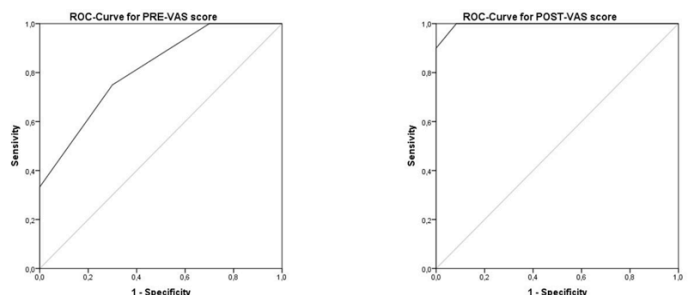


Figure 4: ROC-Curve graphs showing the sensitivity and specificity of the VAS scale before and after discography (PRE-VAS: VAS score before discography, POST-VAS: VAS score after discography)

Discussion

Pressure of a herniated disc on neural tissue, leakage of lactic acid/cytokines/chemokines to the neural tissue surfaces from



the herniated disc, formation of granulated tissues after disc herniation, and spinal instability have been reported as the physiopathological causes of intervertebral disc-based pain [12,13,14]. Radiological examination such as CT and MR are frequently used in the evaluation of lumbar pain. However, the diagnostic success of these tests depends on the matching of clinical symptoms and anatomic impairments while providing almost exact information about the anatomic deterioration such as disc degenerations, nerve root and dura pressures [2]. Sometimes indeterminate dermatomal features of low back pain make it difficult to interpret these tests and this is even more difficult if degenerations occur in the intervertebral disc region [3]. Discography, which is described as an alternative radiological examination to overcome these difficulties, is based on provoking the existing back pain by injecting a radiopaque drug into the intervertebral disc [4,5,12,15,16,17].

In literature, the benefits of discography have been described as follows: 1) possible association of suspicious CT and MR images with herniated disc in patients with discogenic pain, 2) Postoperative disc-scar relationship and separation, 3) Imaging of fusion in the intervertebral space, 4) Indication that the pain may be discogenic if this pain is reduced / recovered after the injection of the anesthetic agent into the disc, 5) Determination of symptomatic level in multi-level disc hernia, and 6) Display of disc degeneration and evaluation and association of mechanical back pain [2,3,5,17,18,19]. Although it has been emphasized in many studies that discography provides better results, especially in discogenic pain caused by degenerated disc and osteochondroses [20,21,22]. It has been suggested in some studies that it should not be used as a routine procedure due to disadvantages such as the invasiveness of the method, exposure to radiation, and the possibility of nerve root damage during the procedure [23].

The results of the current study demonstrated that gender, level of the herniated disc, size of the herniated disc and location of the herniated disc in the spinal canal (midline or foraminal region) had no modifying effect on VAS or JOA scores in all patients. However, the preoperative VAS scores were found to be higher in patients with discectomy than in patients without discectomy. After discectomy, these scores in patient with discectomy were observed to be lower than those of the unoperated patients and the JOA scores were also

found to be significantly increased in these patients compared to the unoperated patients. The long-term (6 months) follow-up results indicated that patients with discectomy and those without surgery had similar levels of back pain. However, patients with discectomy were found to have higher JOA scores than patients without discectomy.

In female patients, it was seen that the size of the herniated disc in the spinal canal was much greater in the lower lumbar region than in the upper lumbar region, but this finding was not observed in male patients. In female patients, the VAS scores were found to be high in long-term follow-up, if they had been high before discography. It was also considered that the JOA scores increased in these patients when VAS scores decreased after discography. However, in these patients the VAS scores were observed to decrease and JOA scores increased after discectomy.

In male patients applied with discectomy, the preoperative VAS score values were found to be high but the JOA score values were low. In the postoperative period, JOA scores were found to be high and the VAS scores were low. The long-term follow-up revealed that the JOA score increased and the VAS score decreased in these patients.

In the UNOPERATED group, it was observed that herniated disc size extending into the spinal canal and a higher VAS score before discography increased the VAS score after discography. VAS scores before and after the procedure were found to be high if the JOA score was low before the procedure. It was also predicted that the VAS score after the procedure could be high if the VAS score before the procedure was high. These findings suggested that discography has no effect on pain in this group. It was also observed in this group that as the VAS score increased, the JOA score decreased in long-term follow-up.

However, in the DISCECTOMY group, when the preoperative VAS score was found to be low, the preoperative JOA score was high. When the preoperative JOA score was found to be low, the postoperative JOA score increased, and the long term follow-up VAS scores were found to be low in male patients. In addition, when the discectomy was performed in patients with midline or foraminal disc herniation, it was observed that after surgery, the VAS scores decreased while the JOA scores increased. With these findings, discectomy was considered to both reduce pain and increase the JOA score.

When a cutoff value of ≥ 7.5 was accepted for the VAS score before discography, sensitivity was determined to be 75% and specificity 70% in the identification of patients to be applied with discectomy. Thus a VAS score >7 points before discography could predict that the patient could be a candidate for discectomy. When the cutoff value of ≤ 2.5 was accepted for the VAS score applied after discography, sensitivity was 91.7% and specificity 100% in the identification of patients to be applied discectomy. If the VAS score falls below 2.5 points after discography, it was thought that this pain could be due to disc herniation and that discectomy would probably be necessary for this disc space. Therefore, it can be recommended that VAS is definitely applied before and after discography in order to differentiate the pain originating from disc herniation and to decide whether to perform discectomy. It was concluded that this scale could be a diagnostic marker in these patients. However, it was determined that the scores of the JOA scales applied before discography were not sensitive and specific in the differentiation of discectomy decision-making. This finding suggested that JOA scale applied before discography may fail to identify patients who could be applied with discectomy.

Conclusion

In conclusion, the results of this study suggested that discography and discoblock procedure could be an adjunctive test in order to make a decision for surgery in patients who were not diagnosed using radiological views and clinical symptoms. Furthermore, it was observed that if the VAS score applied before discography is ≥ 7.5 points, this scale may identify patients to be applied with discectomy. In addition, it was concluded that lumbar pain may be due to disc herniation and that discectomy is probably necessary for this disc space if the VAS score falls below 2.5 points after discography.

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. Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 1988; 318: 291-300.
2. Smith BM, Hurwitz EL, Solsberg D, Rubinstein D, Corenman DS, Dwyer AP, Kleiner J. Interobserver reliability of detecting lumbar intervertebral disc high-intensity zone on magnetic resonance imaging and association of high-intensity zone with pain and anular disruption. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23: 2074-80.
3. Jarvik JG, Deyo RA. Imaging of lumbar intervertebral disk degeneration and aging, excluding disk herniations. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 1255-66
4. Carragee EJ, Chen Y, Tanner CM, Truong T, Lau E, Brito JL. Provocative discography in patients after limited lumbar discectomy: A controlled, randomized study of pain response in symptomatic and asymptomatic subjects. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 306530-71.
5. Carragee EJ, Paragioudakis SJ, Khurana S. 2000 Volvo Award winner in clinical studies: Lumbar high-intensity zone and discography in subjects without low back problems. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 2987-92.
6. Jinkins JR, Rauch RA, Gee GT, Bazan C 3rd, Xiong L, Kashanian FK, Hanna EP. Lumbosacral spine: early and delayed MR imaging after administration of an expanded dose of gadopentetate dimeglumine in healthy, asymptomatic subjects. *Radiology* 1995; 197: 247-51.
7. Ohtori S, Kinoshita T, Yamashita M et al. Results of surgery for discogenic low back pain: a randomized study using discography versus discoblock for diagnosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1345-48.
8. Kambin P, Savitz MH. Arthroscopic microdiscectomy: an alternative to open disc surgery. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 283-87.
9. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy* 1992; 8: 287-95.
10. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Reneman MF, Posthumus JB, Stewart RE. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. *Int J Rehabil Res* 2008; 31: 165-69.
11. Vitzthum HE, Dalitz K. Analysis of five specific scores for cervical spondylogenic myelopathy. *Eur Spine J* 2007; 16: 2096-103
12. Tehranzadeh J. Discography 2000. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 463-95.
13. Cohen SP, Larkin TM, Barna SA, Palmer WE, Hecht AC, Stojanovic MP. Lumbar discography: a comprehensive review of outcome studies, diagnostic accuracy, and principles. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 163-83.
14. Schliessbach J, Siegenthaler A, Heini P, Bogduk N, Curatolo M. Blockade of the sinuvertebral nerve for the diagnosis of lumbar diskogenic pain: an exploratory study. *Anesth Analg* 2010; 111: 204-206.











15. Peng B, Fu X, Pang X, Li D, Liu W, Gao C, Yang H. Prospective clinical study on natural history of discogenic low back pain at 4 years of follow-up. *Pain Physician* 2012; 15: 525-32.
16. Aprill C, Bogduk N. High-intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1992; 65: 361-69.
17. Fukui S, Nitta K, Iwashita N, Tomie H, Nosaka S, Rohof O. Intradiscal pulsed radiofrequency for chronic lumbar discogenic low back pain: a one year prospective outcome study using discoblock for diagnosis. *Pain Physician* 2013; 16: 435-42.
18. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology* 1998; 209: 661-66.
19. Tonosu J, Inanami H, Oka H et al. Diagnosing Discogenic Low Back Pain Associated with Degenerative Disc Disease Using a Medical Interview. *PLoS One* 2016; 11: 0166031.
20. Alamin TF, Kim MJ, Agarwal V. Provocative lumbar discography versus functional anesthetic discography: a comparison of the results of two different diagnostic techniques in 52 patients with chronic low back pain. *Spine J* 2011; 11: 756-65.
21. Carragee EJ, Alamin TF, Miller JL, Carragee JM. Discographic, MRI and psychosocial determinants of low back pain disability and remission: a prospective study in subjects with benign persistent back pain. *Spine J* 2005; 5: 24-35.
22. Carragee EJ, Chen Y, Tanner CM, Hayward C, Rossi M, Hagle C. Can discography cause long-term back symptoms in previously asymptomatic subjects? *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 1803-08.
23. Putzier M, Streitparth F, Hartwig T, Perka CF, Hoff EK, Strube P. Can discoblock replace discography for identifying painful degenerated discs? *Eur J Radiol* 2013; 82: 1463-70.

To cite this article: Gumus D, Kalayci Yüksek F, Uz G, Bayraktar A, Koseoglu P, Ofluoglu Y, Daylan B, Kucuker M. The effects of insulin and glucose on growth and expression of mar regulon in *E. coli* Turk J Clin Lab 2019; 10: 209-216.

■ Original Article

The effects of insulin and glucose on growth and expression of *mar* regulon in *E. coli*

İnsulin ve glukozun E. coli'de üreme ve mar regulonunun ekspresyonu üzerine etkisi

Defne GUMUS^{*1} , Fatma KALAYCI YUKSEK¹ , Gulsen UZ² , Asli BAYRAKTAR² , Pinar KOSEOGLU² ,
Yagmur OFLUOGLU² , Benay DAYLAN² , Mine KUCUKER¹ 

¹Istanbul Yeni yuzuil University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul/TURKEY

²Istanbul Yeni yuzuil University, Faculty of Arts and Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Istanbul/TURKEY

Abstract

Aim: Host factors are known to modulate virulence, antibiotic susceptibility and growth of bacteria. In the present study we aimed to investigate the effect of human insulin and glucose on growth and expression of *mar* regulon (*marA*, *marR*, *ompF*, *acrA*, *acrB* and *tolC*) of *E. coli* SPC105.

Material and Methods: *E. coli* SPC105 was grown in tryptic soy broth (TSB-control) and TSB containing 20 µU/mL insulin, 200 µU/mL insulin, 0.1% glucose and 200 µU/mL insulin + 0.1% glucose. Growths were determined via turbidimetric method. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to determine the gene expression levels. Statistical analysis were performed via Tukey's post hoc-test.

Results: According to absorbance values, it has been shown that 0.1% glucose and 200 µU/mL insulin + 0.1% glucose have led a significant decrease on growth. Expression of *acrA* gene was shown to be decreased in the presence of 200µU insulin. Expressions of *marR* and *marA* were also decreased in 200µU insulin, 0.1 % glucose+200µU insulin and 0.1% glucose added TSB. Decreasing of *marA*, *marR* and *acrA* expressions were shown to be statistically significant (p<0.05).

Conclusion: The results of the present study has shown once more that, host factors may influence the growth of a bacterium as well as gene expressions associated with antibiotic susceptibilities.

Keywords: glucose; insulin; *mar* operon; gene expression; growth; *E. coli*

Corresponding author*: Defne Gümüş, Istanbul Yeni yuzuil University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul/TURKEY

E-mail: defne.gumus@yeniyuzuil.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4070-6924

Received: 12.09.2018 accepted: 20.10.2018

Doi: 10.18663/tjcl.459417



Öz

Amaç: Konak faktörlerinin bakterilerin virulans, antibiyotik duyarlılığı ve üreme gibi özelliklerini etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada insan insülin ve glukozun *E. coli* SPC105 suşunun üremesi ve marregulonunun (*marA*, *marR*, *ompF*, *acrA*, *acrB* ve *tolC* genlerini içeren) ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: *E. coli* SPC105 triptik soy buyyonda (TSB-kontrol) ve 20 µU/mLinsülin, 200 µU/mLinsülin, %0,1 glukoz ve 200 µU/mLinsülin + %0,1 glukoz içeren TSB'de üretilmiştir. Üremeler türbidimetrik yöntem ile belirlenmiştir. Gen ekspresyonu düzeyleri kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ile araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde Tukey'in post hoc-testi kullanılmıştır.

Bulgular: Absorbans sonuçlarına göre %0,1 glukoz ve 200 µU/mLinsülin + %0,1 glukoz içeren besiyerleri üremeyi anlamlı düzeyde düşürmüştür. *acrA* geninin ekspresyon seviyesinin 200µU/mL insülin içeren besiyerinde düştüğü görülmüştür. *marR* ve *marA*'nın ekspresyonları da benzer şekilde 200 µU/mLinsülin, %0,1 glukoz ve 200 µU/mLinsülin + %0,1 glukoz içeren TSB'de azalmıştır. *marA*, *marR*, *acrA* ekspresyonlarındaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları bir kez daha göstermiştir ki, konak faktörleri bir bakterinin üremesi üzerine olduğu kadar antibiyotik direnci ile ilişkili farklı genlerinde ekspresyonu üzerinde etkili olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: glukoz; insülin; mar operon; gen ekspresyonu; üreme; *E. coli*

Introduction

The multiple antibiotic resistance (*mar*) locus first described in the early 1980's in *E. coli* and it is located on the chromosome of all Enterobacteriaceae members. This locus is responsible for the susceptibility of bacterium to all kind of antimicrobial agents unless a plasmid or transposon carrying resistance genes acquired [1, 2]. *Mar* locus consist of two operons (*marC* and *marRAB*) and an operator *marO*. The *marC* gene specifies a inner membrane protein of unknown function and is conserved in a number of genera whereas *marR* encodes for a small protein also of unknown function found only in *E. coli* [2]. The *marR* encodes for multiple antibiotic resistance repressor whereas *marA* acts as multiple antibiotic resistance activator. When *marR* is active, *marRAB* expression is repressed; when it is inactivated by small molecules or mutated, *marA* transcription occurs, which leads to increase resistance to unrelated chemicals such as quinolones, tetracycline, β -lactams, organic solvents, oxidative stress agents and household disinfectants [1-8]. The product of *marA* also alters the expression of specific genes within the *mar* regulon. The *mar* regulon comprised of some genes as follows: *acrA*, *acrB*, *marA*, *marR*, *ompF* and *tolC* genes [1, 9].

During infection, bacteria must withstand stress conditions induced by diverse environmental factors in their host, such as hormones and many other chemicals (sugars, vitamins,

ions, pH, bile salts, and microbial metabolites such as indole) which directly affect microbial survival and other biologically important processes, such as growth and gene expression [10]. In several studies, it has been shown that mammalian hormones such as Epinephrine (E), norepinephrine (NE), dopamine, dopa, estrogen, progesterone, serotonin, testosterone, and insulin were shown to affect bacterial growth, gene expression, pathogenicity and antibiotic susceptibility in numerous reports [11-18]. According to previous studies, the induction of *marA* has been shown phenotypically within the presence of various herbs, spices, foods and drinks in addition to antimicrobial compounds [19].

In the present study we aimed to investigate the effects of insulin and glucose, as host factors, on growth and expressions of *acrA*, *acrB*, *marA*, *marR*, *ompF* and *tolC* genes associated with *mar* regulon in *E. coli* SPC105.

Materials and Methods

Strain

E. coli SPC105 strain containing a chromosomal *PmarII::lacZ* fusion at the λ attachment site was used. This strain kindly provided by Dr. Stuart Levy and Dr. Valérie Duval from Tufts University School of Medicine, USA. Organism was kept at -80°C for qPCR analysis.

Media and solutions

Tryptic soy broth (TSB) with and without insulin-r (recombinant insulin) (20 μ U/ml and 200 μ U/ml) and/or glucose (0.1% v/v) were used in the experiments. Insulin provides the storage and cellular uptake of glucose, regulates the carbohydrate and lipid metabolism. Furthermore, insulin is known to highly conserved protein among various taxonomic kingdoms and its blood level is approximate 10 μ U/mL in a healthy individual. The reabsorption only occurs for the 98% of the total insulin while the 2% of it excreted in urine [20-22]. Two insulin concentrations used in the present study have been determined as 2 and 20 times more than the normal blood levels. The glucose concentration was determined according to its physiological blood level concentration (100 mg/dL)[11, 20-22].

Effects of insulin and glucose on growth

For the detection of growth alterations turbidimetric method was used. Overnight culture of *E. coli* SPC105 strain was inoculated into TSB medium alone (as control) or supplemented with 20 μ U/mL insulin, 200 μ U/mL insulin, 0.1% glucose and 200 μ U/mL insulin + 0.1% glucose to an initial turbidity of 107CFU/mL. Microorganisms were incubated at 37°C. Growth in different experimental cultures was determined by the measurement of changes in absorbance 600nm on 4th, 6th and 24th hours of incubation.

To relate the turbidimetric measurement to direct counting, a standard curve has been prepared with inoculation of bacteria in TSB. Absorbance values were transformed to CFU/mL for all different conditions.

Effects of insulin and glucose on gene expressions

Gene expressions were determined according to transcriptional level of mRNAs.

Total RNA extraction and cDNA synthesis

E. coli SPC105 was grown in TSB (control), TSB + 20 μ U/mL insulin, TSB + 200 μ U/mL insulin, TSB + 200 μ U/mL insulin + 0.1% glucose and TSB + 0.1% glucose for 16-24 hours at 37°C by shaking 200 rpm. Bacterial cells of overnight culture were used in total RNA extraction. Total RNAs were obtained from broth cultures of 1.5 mL by using total RNA isolation kit (Hibrigen, Turkey). The manufacturer's recommendations were followed in total RNA extraction. DNaseI treatment was

carried out by using DNaseI kit according to the manufacturers recommendations (Quanta, Germany). Qualitative analysis of RNAs was carried via 1% agarose gel electrophoresis and bands were visualized via gel documentation system (Maestrogen, USA). Qualitative analysis of total RNAs was maintained by using spectrophotometer (Shimadzu, Japan).

1 μ g total amount of RNAs were used in cDNA synthesis. cDNA synthesis was maintained in a reaction volume of 20 μ L using a two stepc DNA synthesis commercial kit (Vivantis, Malaysia). The reaction mix was formed according to manufacturer's provided protocol. cDNA mixture was diluted with 1:4 dilution factor and used in qPCR analysis.

Gene Expression Assays

qPCR (quantitative real time PCR) analysis was carried out based on Eva Green (Bio-Rad, France) dye with 500/530 nm excitation/emission values. The endogenous gene was 16S rRNA gene. *marA*, *marR*, *ompF*, *acrA*, *acrB* and *tolC* genes were used as target genes. Experiments were carried out at least three times. Standard curves were formed by four logs dilution series and PCR efficiency values were recorded for each gene separately. Melting curve analysis was carried out in order to analyze the accuracy of experiments. Cp values were obtained from Light Cycler 480 II qPCR system's software (Roche, Switzerland). Normalization ($2^{-\Delta\Delta CT}$) values were calculated according to formula developed by Pfaffl (2001). PCRs were conducted in a reaction volume of 24 μ L including 1X Eva Green mix, 2 pmol of each primer (Table 1), 2 μ L of cDNA and nuclease free water. Cycling conditions were followed as 95°C for 5 minutes, 45 cycles of 95°C for 15 seconds, 58°C for 15 seconds, 72°C for 20 seconds, and final extension at 72°C for 10 minutes [23]. The results were expressed as the mean of three independent experiments. Variance analysis via one-way ANOVA test was carried out using GraphPad Prism 5.0 software (San Diego California, USA).

Qualitative analysis of gene expression was carried out by using two step conventional reverse transcription PCR (RT-PCR). PCR cycling conditions were performed at 94°C for 5 minutes for predenaturation, 40 cycles at 94°C for 30 seconds, 58°C for 30 seconds, 72°C for 45 seconds, and at 72°C for 5 minutes for final extension. PCR bands were analyzed via 1.5% agarose gel electrophoresis and gel imagination system Gel Pro Analyzer 3.2 software.

Table 1. *Primers used in the gene expression analysis

Gene	Sequence (5'-3')	Band size in bp
16S rRNA-f 16S rRNA-r	CCA GGA TTT GAT YMT GGC GAA GGA GGT GWT CCA DCC	532
marA-f marA-r	TTA GGC CAA TAC ATC CGC AG AAG GTT CGG GTC AGA GTT TG	128
marR-f marR-r	TGT AAA GGC TGG GTG GAA AG GTT AAT TCT TGG TGC AGG TCC	134
ompF-f ompF-r	GGTGTGGCGGTTCTATCAG TTCTTGCAAGTTGGTACGG	87
acrA-f acrA-r	CAT TGG TAC AGA ACG GTC AGG GTT CTC TTG TTT CAG CGT GC	140
acrB-f acrB-r	TTC CAT CTT CGC CAG TTC AG TCA TCG CAG AGT TTA ACG GC	113
tolC-f tolC-r	CGG GAT TTCTGA CAC CTCTTATAG ACC TGC GAG TTA ACC ATT CC	144

*Primer sequences were prepared for present study (<https://eu.idtdna.com/scitools/Applications/RealTimePCR/>)

Statistical analysis

Each assay was performed in duplicate, and the results were expressed as the mean of two independent experiments. Statistical analysis of growth alterations were performed by using a two-way ANOVA Bonferroni post test. Significant differences in gene expressions were analysed by using Tukey's post hoc-test.

Results

Effects of insulin and glucose on growth

The growth of *E. coli* SPC105 in TSB supplemented with 200µU insulin+0.1% glucose and 0.1% glucose were found decreased only in the 24 hour period. The differences between

supplemented TSBs mentioned above and TSB without insulin and/or glucose were found to be statistically significant ($p < 0.001$). But 20µU insulin and 200µU insulin were not affected the growth of bacterium.

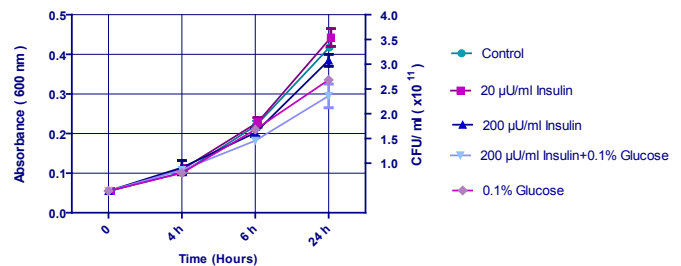


Figure 1. Effects of different insulin concentration and glucose on growth of *E. coli* SPC105.

E. coli was grown in TSB medium at 37 °C for 24 hours in the presence of 20 µU/mL insulin, 200 µU/mL insulin, 0.1% glucose and 200 µU/mL insulin + 0.1% glucose. Data shown mean absorbance ± standard deviation.

Effects of insulin and glucose on gene expressions Real Time PCR assays

High quality of total RNAs with $\Delta 260/280 \sim 1.9-2.0$ were obtained via commercial total RNA isolation kit. Converted RNAs were subjected to qPCR and RT-PCR assays. Melting scores were detected as 90-100%. Mean cross point values Cp together with their standard deviation related to each gene of all conditions were given in Table 2. Minimum and maximum Cp values were 11.87 ± 0.59 and 28.84 ± 0.95 , respectively.

Table 2. Crossing point values belonging to each gene related to each condition.

Genes	Cp values				
	Control	20 µU/mL insulin	200 µU/mL insulin	0.1% glucose	200 µU/mL insulin + 0.1% glucose
16s rRNA Mean	13.29 ± 0.8	12.14 ± 0.2	12.46 ± 0.6	11.87 ± 0.05	12.42 ± 1.19
acrA Mean	27.47 ± 0.78	26.70 ± 0.15	27.25 ± 0.4	26.65 ± 0.25	26.90 ± 1.19
acrB Mean	28.84 ± 0.96	27.93 ± 0.07	28.44 ± 0.56	27.85 ± 0.03	27.99 ± 1.28
marA Mean	24.13 ± 1.18	23.30 ± 0.22	24.16 ± 0.34	23.73 ± 0.16	24.42 ± 0.98
marR Mean	25.82 ± 0.96	24.99 ± 0.45	25.70 ± 0.05	24.90 ± 0.26	25.93 ± 0.67
omp-f Mean	27.10 ± 0.87	26.20 ± 0.15	26.90 ± 0.34	26.63 ± 0.29	26.83 ± 1.55
tol-C Mean	27.70 ± 0.16	27.24 ± 0.09	27.55 ± 0.65	27.05 ± 0.19	27.25 ± 1.2

The lowest PCR efficiency value (1.87 ± 0.21) was recorded in endogenous gene. Fold changes in gene expression were shown in graphics of six target genes for four experiment groups and the control group. (Figure 2). Expressions of *marA* and *marR* were found to be down regulated significantly in the presence of 200 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin, 0.1% glucose and 200 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin + 0.1% glucose. 200 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin has also shown to decrease the expression of *acrA*. Fold changes in gene expression were ranged from 0.46 ± 0.16 to 1.2 ± 0.26 (Table 3).

Table 3. Fold changes in gene expression.

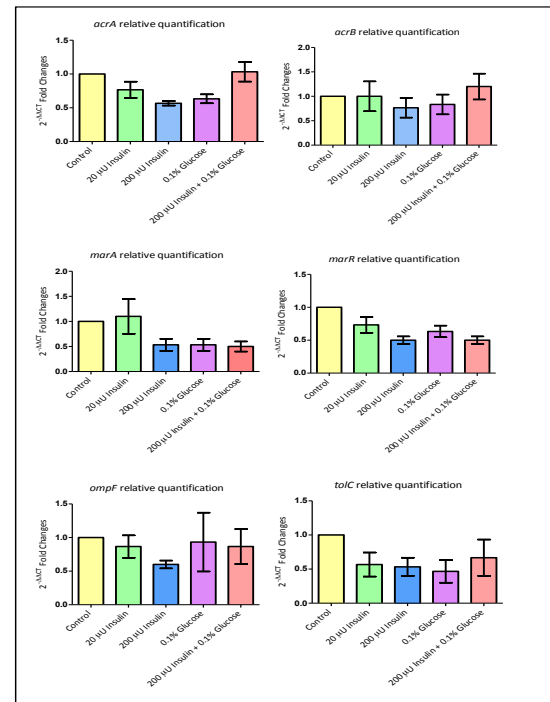
Target Genes	*Fold Changes				
	Control	20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin	200 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin	0.1% glucose	200 $\mu\text{U}/\text{mL}$ insulin + 0.1% glucose
<i>acrA</i>	1.0 \pm 0.0	0.76 \pm 0.12	0.56 \pm 0.03**	0.63 \pm 0.06	1.03 \pm 0.14
<i>acrB</i>	1.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.3	0.76 \pm 0.2	0.83 \pm 0.2	1.2 \pm 0.26
<i>marA</i>	1.0 \pm 0.0	1.1 \pm 0.34	0.53 \pm 0.12***	0.53 \pm 0.12**	0.5 \pm 0.1***
<i>marR</i>	1.0 \pm 0.0	0.73 \pm 0.12	0.5 \pm 0.05***	0.63 \pm 0.08**	0.5 \pm 0.05***
<i>ompF</i>	1.0 \pm 0.0	0.86 \pm 1.16	0.6 \pm 0.05	0.93 \pm 0.43	0.86 \pm 0.26
<i>tolC</i>	1.0 \pm 0.0	0.56 \pm 0.17	0.53 \pm 0.13	0.46 \pm 0.16	0.66 \pm 0.26

*Gene expression levels (fold changes) were calculated according to $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ values.
 : $p < 0.05$; *: $p < 0.01$

Discussion

In Mar phenotypes (Mar mutants) transcription of *marRAB* operon increases either as a result of mutations in regulatory region *marO* or in *marR* [5] or in the presence of different inducer chemicals (antimicrobials, glossaries, disinfectants, hormones, nutrition etc.) which are able to bind to *marO* [3,5, 24, 25]. Transcription of *marRAB* induces the expression of *marA* controlling *acrAB* - *tolC* and *ompF* which play roles in multidrug efflux pumps and porin production [25-28]. In wild type strains *acrAB*-*tolC* (efflux system) is expressed at low levels, but when up regulated by *marA*, it causes high level resistance to broad-range of antibiotics, lipophilic drugs, detergents, organic solvents, ethidium bromide, crystal violet, bile salts, beta-lactams, novobiocin, erythromycin, fusidic acid, tetracycline, chloramphenicol [19, 29, 30]. Furthermore *marA* provides inhibition of translation on *ompF* mRNA which causes decreasing the entry of various antibiotics which defined as non-specific solute transporter [31, 32]. It is known that multi-resistant *E. coli* strains have lower levels of *OmpF* [33].

Various host factors [epinephrine (E), norepinephrine (NE), dopamine, dopa, estrogen, progesterone, serotonin, testosterone, insulin and different nutritious compounds] are shown to affect many physiological processes in a bacterium


Figure 2. Fold changes in gene expression. Gene expressions were determined in mRNA transcriptional level.

as a result of inter-kingdom communication [11, 13-21, 34, 35]. Previous studies suggested that, insulin-r may function as an inter-kingdom QS compound which regulates growth, biofilm formation and chemotactic responses in *E. coli* [10, 11, 36].

Studies investigated the expressions of antimicrobial resistance genes were mostly focused on interactions of yeast and steroid hormones [37, 38]. Steroids are known to affect the expression levels of multidrug resistance genes (*CDR1* gene) in *Candida* species. According to the study of Michelli et al., [37] expressions of *CDR1* and *CDR2* genes (related to azole resistance) were up regulated in the presence of estradiol while it had no effect on growth of *Candida*. Similar to these results, Banarjee et al. [38] reported that, progesterone enhanced the expression of multidrug resistance genes. Plotkin et al. [36] showed that, dehydroepiandrosterone increased the vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* not only phenotypically but also in molecular level. In addition glucose as another host factor has been shown to be altered antibiotic susceptibility of different types of bacteria. Peng et al (2015) reported that exogenous glucose altered susceptibility of multi drug resistant *Edwardsiella tarda* to kanamycin. Researchers suggested that exogenous glucose affects TCA cycle which increases drug intake [39]. Allison



et al (2011) reported that addition of glucose, mannitol and fructose affect the metabolic pathways of *E.coli* and *S.aureus*, which leads the eradication of biofilm formations [40].

As we all know, the growth of bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Campylobacter rectus*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and *Burkholderia pseudomallei* was altered in the presence of catecholamine, gender hormones, and insulin [11, 16, 41-43]. According to the study of Woods et al. the growth of *B. pseudomallei* in minimal medium containing human insulin was significantly lower when compared to control cultures [44]. Plotkin and Viselli showed that, the growth kinetics of *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, and *E. faecalis* were affected by the addition of insulin (2, 20, 200, and 400 μ U/mL insulin were used), and glucose (1%, 5%) in Mueller-Hinton Broth [11]. Bakholdina et al (2004) shown that, addition of 0.5% glucose leads to inhibition of *Yersinia pseudotuberculosis* growth [45]. Gümüş et al (2017) reported that no change was detected on growth of Uropathogenic *E. coli* strain (C7) in the presence of insulin and/or glucose [10]; but in the present study the growth of SPC105 *E. coli* strain was found to be affected in the same conditions. These results supported that host factors could modulate the growth of bacteria in a strain dependent manner.

To our knowledge this is the first paper focusing on interactions of expressions of antibiotic resistance genes with human recombinant insulin and glucose. Mar regulon as an intrinsic source for antibiotic resistance known to be affected in the presence of different chemicals, glossaries and antibiotics [19]. Transcription of *marRAB* operon is normally repressed unless inducer chemicals are present in the environment of bacteria such as tetracycline, chloramphenicol, sodium salicylate and other unrelated compounds. In the present study, we aimed to investigate the possible effects of human insulin and glucose on mar regulon with Q-PCR.

According to our results, among the six investigated genes (*acrA*, *acrB*, *tolC*, *ompF*, *marA*, *marR*) only *acrA*, *marR* and *marA* were shown to be down regulated in the presence of insulin and/or glucose when compared to control media (TSB). However, the down regulation level of *marR* (in the presence of 200 μ U insulin, 200 μ U insulin+0.1% glucose and 0.1%glucose) did not lead to induction of *marA* as it is always expected. Therefore we considered that, the expression of *marA* and *marR* were affected independently. As we all know, the activation of efflux proteins (*acrAB-tolC*) are regulated by expression of *marA*. However in the present study, expression of *acrA* was also down regulated independently from *marA*.

As the main environment for a microorganism, host factors (hormones, antibiotics, nutrition) act as signal molecules during long term exposure such as infection. Consistent with previous studies our results prove that, these host factors (insulin and glucose for instance) affect gene expression (both virulence and antibiotic resistance) and growth of bacteria in vitro [10, 11, 36]. Today it is well known that, the regulation of drug resistance and virulence mechanisms are tightly connected to each other [46]. In accordance with the previous studies our results show that, insulin and glucose can affect the growth and expression levels of different genes related to virulence but also antibiotic resistance [10-12, 36].

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.

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Emre Yörük from İstanbul Yeni Yüzyıl University, Department of Molecular Biology and Genetics for his technical support. This research was supported by TUBITAK (The Scientific and Technological Research Council of Turkey) (Project No: 2209-a / 2016).

References

1. Alekshun MN, Levy SB. The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals. Trends Microbiol 1999; 7: 410-13.
2. Alekshun MN, Levy SB. The Escherichia coli mar Locus—Antibiotic Resistance and More. ASM News 2004; 70: 451-56.
3. George AM, Levy SB. Amplifiable resistance to tetracycline, chloramphenicol, and other antibiotics in Escherichia coli: involvement of a non-plasmid-determined efflux of tetracycline. J Bacteriol 1983; 155: 531-40.
4. Piddock LJ. Multidrug-resistance efflux pumps - not just for resistance. Nat Rev Microbiol 2006; 4: 629-36.
5. Cohen SP, Levy SB, Foulds J, Rosner JL. Salicylate induction of antibiotic resistance in Escherichia coli: activation of the mar operon and a mar-independent pathway. J Bacteriol 1993; 175: 7856-62.
6. Oethingera M, Kernc WV, Goldmana JD, Levy SB. Association of organic solvent tolerance and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 111-14.
7. Ferrari RG, Galiana A, Cremades R et al. Expression of the mar A, sox S, acr B and ram A genes related to the Acr AB/TolC efflux pump in Salmonella enterica strains with and without quinolone resistance-determining regions gyr A gene mutations. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2013; 17: 125-30.

8. Maneewannakul K, Levy SB. Identification for mar mutants among quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1695-98.
9. Alekshun MN, Levy SB. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the mar regulon. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2067-75.
10. Gumus D, Yoruk E, Kalayci-Yukse F, Uz G, Topal-Sarikaya A, Ang-Kucuker M. The Effects of Insulin and Glucose on Different Characteristics of a UPEC: Alterations in Growth Rate and Expression Levels of some Virulence Genes. *Clin Lab* 2017; 63:1589-97.
11. Plotkin BJ, Viselli SM. Effect of insulin on microbial growth. *Curr Microbiol* 2000; 41: 60-64.
12. Gönüllü N, Küçükbasmacı Ö, Büyükbaba-Boral Ö, Anđ-Küçüker M. The influence of glucose added urine on the in vitro antimicrobial activity of various antibiotics. *Indian J Med Res* 2008; 128: 663-65.
13. Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci* 1992; 50: 203-12.
14. Freestone PP, Haigh RD, Lyte M. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in *Escherichia coli* O157: H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. *BMC Microbiol* 2007; 7: 8.
15. Merkel SM, Alexander S, Zufall E, Oliver JD, Huet-Hudson YM. Essential Role for Estrogen in Protection against *Vibrio vulnificus*-induced Endotoxic Shock. *Infect Immun* 2001; 69: 6119-22.
16. Yokoyama M, Hinode D, Masuda K, Yoshioka M, Grenier D. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 239-43.
17. Sandrini S, Alghofaili F, Freestone P, Yesilkaya H. Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression. *BMC Microbiology* 2014; 14: 180.
18. Clark DT, Soory M. The influence of cholesterol, progesterone, 4-androstenedione and testosterone on the growth of *Treponema denticola* ATCC 33520 in batch cultures. *Anaerobe* 2006; 12: 267-73.
19. Rickard AH, Lindsay S, Lockwood GB, Gilbert P. Induction of the mar operon by miscellaneous groceries. *Journal of Applied Microbiology* 2004; 97:1063-68.
20. LeRoith D, Shiloach J, Roth J, Lesniak MA. Insulin or a closely related molecule is native to *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 1981; 256: 6533-36.
21. LeRoith D, Pickens W, Vinik AI, Shiloach J. *Bacillus subtilis* contains multiple forms of somatostatin like material. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 127: 713-19.
22. Aun F, Soeldner JS, Meguid MM, Stolf NA. Urinary insulin levels in health and disease-a concise review. *Postgrad Med J* 1975; 51: 622-26.
23. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-Time RT-PCR. *Nucleic Acids Research* 2001; 29: 2003-2007.
24. Randall LP, Woodward MJ. Multiple antibiotic resistance (mar) locus in *Salmonella enterica* serovar typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 1190-97.
25. Barbosa TM, Levy SB. Differential expression of over 60 chromosomal genes in *Escherichia coli* by constitutive expression of MarA. *J Bacteriol* 2000; 182: 3467-74.
26. Blair JM, Piddock LJ. Structure, function and inhibition of RND efflux pumps in Gram-negative bacteria: an update. *Curr Opin Microbiol* 2009; 12: 512-19.
27. White DG, Maneewannakul K, Von Hofe E, Zillman M, Eisenberg W, Field AK, Levy SB. Inhibition of the multiple antibiotic resistance (mar) operon in *Escherichia coli* by antisense DNA analogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2699-704.
28. Zgurskaya HI, Krishnamoorthy G, Ntrel A, Lu S. Mechanism and Function of the Outer Membrane Channel TolC in Multidrug Resistance and Physiology of Enterobacteria. *Front Microbiol* 2011; 2: 189.
29. Chollet R, Chevalier J, Bollet C, Pages JM, Davin-Regli A. RamA Is an Alternate Activator of the Multidrug Resistance Cascade in *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2518-23.
30. White DG, Maneewannakul K, Von Hofe E, Zillman M, Eisenberg W, Field AK, Levy SB. Inhibition of the Multiple Antibiotic Resistance (mar) Operon in *Escherichia coli* by Antisense DNA Analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2699-704.
31. Cohen SP, McMurry LM, Levy SB. marA locus causes decreased expression of OmpF porin in multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1988; 170: 5416-22.
32. Coyer J, Andersen J, Forst SA, Inouye M, Delias N. micF RNA in ompB mutants of *Escherichia coli*: different pathways regulate micF RNA levels in response to osmolarity and temperature change. *Bacteriol* 1990; 172: 4143-50.
33. Agafitei O, Kim EJ, Maguire T, Jared S. The Role of *Escherichia coli* Porins OmpC and OmpF in Antibiotic Cross Resistance Induced by Sub-inhibitory Concentrations of Kanamycin. *Journal of Experimental Microbiology and Immunology (JEMI)* 2010; 14: 34-39.









34. Freestone PP, Sandrini S: Mechanisms by which catecholamines induce growth in Gram negative and Gram positive human pathogens. In: *Microbial Endocrinology: Inter kingdom Signaling in Infectious Disease and Health*, Lyte M, Freestone PP (eds). 1st ed. New York: Springer; 2010: 53-68.
35. Lyte M. Bacteria and hormones: Why the science of microbial endocrinology matters to disease and well-being. In: *Bacterial species as partners and pathogens*, Heidt PJ, Midtvedt T, Rusch V, Versalovic J (eds). Herborn-Dill: Old Herborn University Foundation; 2012: 17-29.
36. Plotkin BJ, Konakieva MI. Attenuation of antimicrobial activity by the human steroid hormones. *Steroids* 2017; 128: 120-127.
37. deMicheli M, Jacques B, Schueller C, Sanglard DA. Common drug-responsive element mediates the upregulation of the *Candida albicans* ABC transporters CDR1 and CDR2, two genes involved in antifungal drug resistance. *Molecular Microbiology* 2002; 43: 1197-214.
38. Banerjee D, Martin N, Nandi S, Shukla S, Dominguez A, Mukhopadhyay G, Prasad R. A genome-wide steroid response study of the major human fungal pathogen *Candida albicans*. *Mycopathologia* 2007; 164: 1-17.
39. Peng B, Ma YM, Zhang JY, Li H. Metabolome strategy against *Edwardsiella ictaluri* infection through glucose-enhanced metabolic modulation in tilapia. *Fish Shellfish Immunol* 2015; 45: 869-76.
40. Allison KR, Brynildsen MP, Collins JJ. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. *Nature* 2011; 473: 216-21.
41. Li W, Lyte M, Freestone PP, Ajmal A, Colmer-Hamood JA, Hamood AN. Norepinephrine represses the expression of *toxA* and the siderophore genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 299: 100-109
42. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1982; 35: 256-63.
43. Intarak N, Muangsombut V, Vattanaviboon P, Stevens MP, Korbsrisate S. Growth, motility and resistance to oxidative stress of the melioidosis pathogen *Burkholderia pseudomallei* are enhanced by epinephrine. *Pathog Dis* 2014; 72: 24-31.
44. Woods DE, Jones AL, Hill PJ. Interaction of insulin with *Pseudomonas pseudomallei*. *Infect Immun* 1993; 61: 4045-50.
45. Bakhaldina SI, Sanina NM, Krasikova IN, Popova OB, Solov'eva TF. The impact of abiotic factors (temperature and glucose) on physicochemical properties of lipids from *Yersinia pseudotuberculosis*. *Biochimie* 2004; 86: 875-81.
46. Schroeder M, Brooks BD, Brooks AE. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. *Genes* 2017; 8: 1-23.

To cite this article: Şimşek E, Kadiroğulları P, Seçkin KD, Karaaslan O, Kıyak H, Yıldırım G. Laparoskopi veya Laparotomi ile Histerektomi Uygulanan Hastaların Postoperatif Vajinal Uzunluk ve Kaf Hematomu Yönünden Karşılaştırılması. Turk J Clin Lab 2019; 10: 217-222.

■ Orjinal Makale

Laparoskopi veya laparotomi ile histerektomi uygulanan hastaların postoperatif vajinal uzunluk ve kaf hematomu yönünden karşılaştırılması

Comparison of postoperative vaginal length and cuff hematoma in patients undergoing hysterectomy by laparoscopy or laparotomy

Erkan ŞİMŞEK , Pınar KADİROĞULLARI* , Kerem Doğa SEÇKİN , Onur KARAASLAN , Hüseyin KIYAK , Gökhan YILDIRIM 

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

Öz

Amaç: Benign endikasyonlar nedeniyle yapılan laparoskopik ve laparotomik histerektomi ameliyatları sonrası, postoperatif vajinal uzunluk değerlerinin ve kaf hematomu oluşma riskinin belirlenerek, operasyon tekniğine göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2017 - Ocak 2018 tarihleri arasında benign endikasyonlar ile total laparoskopik histerektomi (TLH) ve total abdominal histerektomi (TAH) yapılan 267 hasta değerlendirildi. Hastaların operasyon öncesi demografik özellikleri, probe küretaj sonuçları, smear sonuçları, geçirilmiş ameliyatları ve kronik hastalıklarıyla ilgili bilgileri kaydedildi. Hastalar histerektomi sonrası 1. ve 2. gün kontrolleri yapılarak taburcu edildiler. Postoperatif 7. gün kontrole çağrılarak transvajinal ultrason ile kaf hematomu varlığı değerlendirildi ve hastaların hegar bujisi yardımı ile histerektomi sonrası vajinal uzunlukları ölçüldü.

Bulgular: Çalışmada kalan 200 hastayı içeren iki grup arasında yaş, gravida, parite, geçirilmiş operasyon öyküsü, kronik hastalık hikayesi gibi demografik özellikler arasında anlamlı fark saptanmadı. TLH olan hastalarda tedaviye dirençli menometroraji 44 (%44) en sık saptanan operasyon endikasyonu iken, TAH olan hastalarda myoma uteri 96 (%96) en sık endikasyon olarak saptandı. Histerektomi sonrası vajinal uzunluk, TLH grubunda $6,35 \pm 0,81$ cm, TAH grubunda $6,73 \pm 0,92$ cm olarak hesaplanmış olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p=0,002$). Kaf hematomu varlığı değerlendirildiğinde, TLH grubunda 14 hasta, TAH grubunda 18 hastada saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Sonuç: Histerektomi olan hastalarda postoperatif dönemde vajen kafında hematoma gelişiminin operasyon şekline göre etkilenmediği ve ayrıca preoperatif dönemdeki demografik hasta özelliklerinin operasyon şekline çok büyük etki bulunmadığı gözlenmektedir. TLH yapılan hastalarda postoperatif vajinal uzunluk, TAH yapılan hastalara kıyasla daha kısa olarak izlenmektedir. Ancak, hastanın postoperatif vajinal uzunluk ölçümü ikinci planda değerlendirilebilen bir kriter olup öncelikle preoperatif endikasyonlar ve minimal invaziv cerrahiye uygunluğu gözetilerek cerrahi seçeneği belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: laparoskopi; laparotomi; kaf hematomu; vajinal uzunluk

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

E-posta: pinarsezer33@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3268-4940

Gönderim: 01.12.2018 kabul: 14.01.2019

Doi: 10.18663/tjcl.491042

Abstract

Aim: We aimed to compare postoperative vaginal lengths and risk of occurrence of cuff hematoma after laparoscopic and laparotomic hysterectomy operations performed with benign indications according to the operation technique.

Material and Methods: Between January 2017 and January 2018, 267 patients who underwent total laparoscopic hysterectomy (TLH) and total abdominal hysterectomy (TAH) with benign indications were evaluated. Before the operation demographic characteristics of the patients, the results of probe curettage, smear results, previous operations and chronic diseases were recorded. After hysterectomy the patients were discharged following 1st and 2nd day controls. The presence of cuff hematoma was evaluated by transvaginal ultrasound on the 7th postoperative day and vaginal lengths were measured after hysterectomy by aid of hegar bougie.

Results: There was no significant difference between the two groups of 200 patients, including age, gravida, parity, history of operation, history of chronic disease, and demographic characteristics. Treatment-resistant menometrorrhagia was the most common indication in 44 patients (44%), whereas myoma uteri 96 (96%) were the most common indication in patients with TAH. After hysterectomy, vaginal length was calculated as 6.35 ± 0.81 cm in TLH group and 6.73 ± 0.92 cm in TAH group. The difference between the two groups was statistically significant ($p = 0.002$). When the presence of cuff hematoma was evaluated, 14 patients in the TLH group and 18 patients in the TAH group were found to have no significant difference between the groups.

Conclusion: It has been observed that the development of hematoma on the vaginal cuff in the postoperative period is not affected by the operation type of the patients performed hysterectomy. In addition, it is observed that the demographic characteristics of the patients in the preoperative period do not have a great effect on the type of operation. In patients performed TLH, the postoperative vaginal length is shorter than in patients with TAH. However, postoperative vaginal length measurement is a criterion that can be evaluated in the second plan. Primarily, surgical option should be determined by considering preoperative indications and its suitability for minimally invasive surgery.

Keywords: laparoscopy; laparotomy; cuff hematoma; vaginal length

Giriş

Cerrahi olarak uterusun çıkarılması olarak tanımlanan histerektomi, dünyada en yaygın yapılan jinekolojik operasyonlardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri 'nde en sık uygulanan jinekolojik ameliyattır [1]. Her yıl 1000 'den fazla kadın histerektomi geçirir ve bunların neredeyse % 90 'ı benign nedenlerle olur [2,3].

Minimal invaziv cerrahinin getirdiği avantajlardan dolayı, laparoskopik ve robotik histerektomi artma eğiliminde olup, vajinal ve abdominal histerektomi oranı da azalmaktadır [4]. Farklı tipte histerektomi tekniklerinin postoperatif toplam vajinal uzunluk ve cinsel işlev üzerindeki etkileri belirsizliğini korumaktadır. Histerektomi yapılan hastaların endişelerinden biri operasyondan sonraki cinselliktir. Prospektif bir çalışmada, vajinal histerektomi (VH) grubunda total abdominal histerektomi (TAH) grubuna göre postoperatif total vajinal uzunluğun daha kısa olduğu ve disparoni oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur [5]. Bununla birlikte, vajinal

ve vajinal olmayan histerektomi teknikleri arasında, cinsel işlevde belirgin farklılık gözlenmemiştir [6]. Histerektomiden önce ve sonra cinsel işlev biraz tartışmalıdır ve histerektomi sonrası kadınların % 13-37 'sinde cinsel fonksiyonun azaldığı bildirilmiştir [7]. Histerektomi ile cinsel işlevdeki düşüş arasındaki nedensel ilişki, vajinal uzunluğun kısılması ve postoperatif disparoninin ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, serviks ve uterusu innerve eden duyuşal sinirlerin kesilmesi bu noktada etkili olabilir [8].

Mesane yaralanması, üreteral yaralanma, vajinal kaf hematomu ve prolapsusu vs. dahil olmak üzere histerektomi çeşitli komplikasyonlar ile ortaya çıkabilir. Cerrahi ekipman ve teknikler gelişmeye devam ederken, laparoskopik histerektomi giderek artmakta ve ilgili komplikasyonlar azalmaktadır. Histerektomi sonrası gelişen sekonder hemoraji, hızlı ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur ve acil tıbbi ve cerrahi müdahale gerektirebilir. Sekonder hemorajinin genel insidansı düşük olmasına rağmen, jinekologlar değişen derecelerde

sekonder hemorajiye rastlarlar [9]. Histerektomi sonrası genel kanama insidansı % 0.2 'den % 2 'ye kadar değişebilir. Histerektomi sonrası vajinal kaf bölgesinde hematoma sık görülen bir komplikasyondur. Hematom, postoperatif erken dönemde klinik muayene ile tespit edilemez ve özellikle enfekte olduğunda morbiditeye neden olabilir. Genellikle postoperatif ateş yüksekliği ile bulgu verir.

Bu çalışmanın temel amacı, total laparoskopik histerektomi (TLH) ve total abdominal histerektominin (TAH) 'nin postoperatif vajinal uzunluk değerlerine etkisini ve postoperatif kontrollerde vajinal kaf hematoma görülme oranlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Ocak 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında yaş 40 ila 85 arasında olan ve bening endikasyonlar ile total laparoskopik ve abdominal histerektomi yapılmış olan 267 hastanın postoperatif süreçte klinik ve laboratuvar olarak izlenmesi ve datalarının prospektif olarak kaydedilmesi şeklinde dizayn edildi. Çalışma planı etik kurulu Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim İlk Yardım Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından incelenerek onaylanmıştır. Hastalardan imzalı aydınlanmış onam formları alınmıştır. Hastaların histerektomi öncesi demografik bilgileri (yaş, gravide, parite, vücut kitle indeksi) alındı. Histerektomi öncesi ultrasonografi bulguları, preoperatif vajen uzunlukları, probe küretaj sonuçları, smear sonuçları, geçirilmiş ameliyatları ve kronik hastalıkları kaydedildi. Median insizyon ile histerektomi olanlar, postoperatif komplikasyon nedeniyle relaparotomi yapılanlar, geçirdiği cerrahi haricinde enfeksiyon geçirenler (üriner sistem ve akciğer enfeksiyonları gibi), histerektomi sonrası kan transfüzyonu yapılanlar, romatolojik hastalığı olanlar ve yara yeri enfeksiyonu, kaf selülit ya da enfeksiyonu geçirenler ve hastanede kalış süresi uzayanlar olmak üzere toplam 67 hasta çalışmada dışı bırakıldı. Hastaların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksleri, kliniğimize başvuru şikayetleri, ultrasonografi bulguları, probe küretaj sonuçları, smear sonuçları ve ameliyat endikasyonları, mevcut kronik hastalıkları ve geçirilmiş cerrahi öyküleri ile kaydedildi ve kıyaslandı.

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın tamamı operasyon sonrası 2. günde taburcu edildi. Hastalar histerektomi sonrası 7. günde kontrole çağırılarak transvajinal ultrasonografi ile kaf hematoma olup olmadığı değerlendirildi ve postoperatif vajen

uzunlukları ölçüldü. Hastalar jinekolojik muayene masasında litotomi pozisyonunda hazırlanarak, spekulum ile kaf kontrolü yapıldı, kanama ve kötü kokulu vajinal akıntı olup olmadığı değerlendirildi. Kaf hematoma; terminal vajinal kafa bitişik, önde mesane ve arkada barsak ile sınırlı, hipokoik alan olarak tanımlandı. Barsak peristaltizmi izlenen hipokoik alanlar dahil edilmedi. Yalnızca en uzun iki boyut ölçüldü. Bunun sonrasında hastalara yapılan transvajinal ultrason ile kafta hematoma varlığı veya yokluğu kontrol edildi. Kaf hematoma izlenen hastalar histerektomi sonrası 15. gün tekrar poliklinik kontrolüne çağırıldılar.

Vajinal uzunlukların ölçümü, POP-Q ölçümünde kullanılan C noktası örnek alınarak, anestezi olmadan preoperatif ve postoperatif dönemde yapıldı. Abdominal ultrason kontrolünde, vajenden rijid hegar bujisi ile hassas bir şekilde, hegar bujisinin gidebileceği son noktaya kadar uzatılarak, dışarda hymen karankülüne kadar olan kısmı işaretlenerek, dışarıda ölçümü yapıldı. Bu ölçüm histerektomi sonrası vajinal uzunluk olarak kaydedildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20 for Macintosh paket programında yapıldı. %80 power analiz ile örneklem 100 kişi olarak tespit edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi Student's t testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler ise Ki-Kare testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların karakteristik ve demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmekte olup gruplar arasında anlamlı farklılıksaptanmamıştır. Her iki gruba ait; başvuru şikayetleri, ultrasonografi bulguları, histerektomi endikasyonları, histerektomi öncesi probe küretaj ve servikal smear sonuçları Tablo 2 de karşılaştırılmıştır. Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, TLH grubunda vajinal kanama şikayeti (%82) en sık gözlenmekte olup, TAH grubunda ise pelvik ağrı şikayeti (%50) anlamlı olarak fazla izlenmiştir. Her iki grupta myoma uteri ultrasonografi değerlendirmesinde en sık saptanan patoloji olmasına rağmen TAH grubunda %96 gibi yüksek bir oranında görülmektedir. TAH grubunda en sık operasyon endikasyonunu da myoma uteri tanısı almaktadır.

TLH grubunda tedaviye dirençli menometroraji endikasyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Tablo 1. Hastaların karakteristik ve demografik özellikleri

	TLH (n: 100) Mean SD	TAH (n: 100) Mean SD	p değeri
Yaş (yıl)	47,96±4.8	46,85±4.69	0.66
Gravida	4.38±1.82	3.88±1.19	0.58
Parite	3.29±1.45	2.93±1.41	0.64
BMI (kg/m ²)	27±2,1	28±2,7	0.56

Sd : Standart deviasyon, TLH : Total laparoskopik histerektomi, TAH : Total abdominal histerektomi

Table 2. Hastaların preoperatif başvuru şikayetleri, muayene bulguları ve örnekleme sonuçları

	TLH (n:100) (%)	TAH (n:100) (%)	p değeri
Başvuru şikayeti			
Vajinal kanama	82(% 82)	49(% 49)	0.01
Kasık / karın ağrısı	15(% 15)	50(% 50)	0.02
Rutin kontrol	3(% 3)	1(% 1)	0.09
Ultrasonografi bulguları			
Normal	9(% 9)	0(% 0)	0.02
Myoma uteri	43(% 43)	96(% 96)	0.02
Endometrial polip	28(% 28)	2(% 2)	0.01
Adenomyozis	11(% 11)	2(% 2)	0.02
Adneksial kitle	4(% 4)	0(% 0)	0.04
Endometrial hiperplazi	5(% 5)	0(% 0)	0.04
Geçirilmiş operasyon öyküsü			
Var (sezaryen, apandektomi, vs)	36(% 36)	42(% 42)	0.38
Yok	64(% 64)	58(% 58)	
Kronik hastalık öyküsü			
Var	36(% 36)	40(% 40)	0.56
Yok	64(% 64)	60(% 60)	
Histerektomi endikasyonları			
Tedaviye dirençli menometroraji	44(% 44)	2(% 2)	0.001
Myoma uteri	38(% 38)	96(% 96)	0.03
Endometrial hiperplazi	16(% 16)	1(% 1)	0.42
Adenomyozis	2(% 2)	1(% 1)	0.71
Probe küretaj sonuçları			
Endometrial polip	28(% 28)	24(% 24)	0.09
Progesteron etkisinde endometrium	19(% 19)	24(% 24)	0.32
Kompleks atipisiz hiperplazi	18(% 18)	7(% 7)	0.61
Endometrial fragmanlar	15(% 15)	20(% 20)	0.08
Probe küretaj sonucu çalışılmayanlar	20(% 20)	25(% 25)	0.18
Servikal smear sonuçları			
Malignite negatif	75(% 75)	74(% 74)	0.18
Smear sonucu çalışılmayan	14(% 14)	15(% 15)	0.72
Kronik servisit	6(% 6)	6(% 6)	0.91
Kronik inflamasyon	5(% 5)	5(% 5)	0.91

TLH : Total laparoskopik histerektomi, TAH : Total abdominal histerektomi

Preoperatif alınan probe küretaj ve smear sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Kronik hastalıklar içerisinde laparoskopi ile opere olanların %17'si hipertansif, %9'u tip 2 DM hastası, %6'sı astım ve kronik bronşit tanılı %4'ü de koroner arter hastalığı tanılıdır. Abdominal histerektomi olan hastaların %16'sı hipertansif, %10'u tip2 DM hastası, %10'u astım ve kronik bronşit tanılı ve %4'ü de koroner arter hastalığı tanılıdır. Kronik hastalık varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.56).

Geçirilmiş operasyonların ayrıntısına bakıldığında; TLH grubunda geçirilmiş sezaryeni olan 16 (%16) hasta, umbilikal herni operasyonu olan 7 (%7) hasta, apandektomi olan 4 (%4) hasta, myomektomi olan 4 (%4) hasta, adneksial kistektomi olan 1 (%1) hasta, ooforektomi olan 1 (%1) hasta, tüp ligasyonu olan 1 (%1) hasta bulunmaktadır. TAH grubunda ise geçirilmiş sezaryeni olan 24 (%24) hasta, apandektomi olan 5 (%5) hasta, myomektomi olan 5 (%5) hasta, umbilikal herni operasyonu olan 4 (%4) hasta, adneksial kistektomi olan 2 (%2) hasta, ooforektomi olan 2 (%2) hasta, kolesistektomi olan 1 (%1) hasta bulunmaktadır. Geçirilmiş operasyon öyküsü değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.38) (Tablo 2).

TLH grubunda postoperatif kaf hematomu 14 (% 14) hastada, TAH grubunda 18 (%18) hastada görülmüş olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.442). Histerektomi sonrası vajinal uzunluk, TLH grubunda (6,35±0.81cm), TAH grubunda (6.73±0.92) oranla daha kısa bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.002) (Tablo 3). Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde vajinal uzunlukları (ΔVU) arasındaki fark karşılaştırıldığında yine TLH olan grupta 2,38±0,91 cm iken TAH olan grupta 1,83±0,89 cm olduğu gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 3. Histerektomi sonrası vajinal uzunluk ölçümü

	TLH (n: 100) Mean SD	TAH (n: 100) Mean SD	P value
Vajinal uzunluk (cm)	6,35±0.81	6.73±0.92	0.002

Sd : Standart deviasyon, TLH : Total laparoskopik histerektomi, TAH: Total abdominal histerektomi

Tartışma

Histerektomi kadınlarda en sık uygulanan ameliyatlardan biridir ve son yıllarda TLH 'ye doğru artan bir eğilim olmuştur.

Bununla birlikte, yaygın olarak uygulanan bu cerrahi yöntemin vajinal uzunluk, cinsel fonksiyon ve prolapsus üzerindeki etkileri belirsizdir. Birkaç çalışma vajinal uzunluğu farklı histerektomi tipleri arasında karşılaştırmıştır. Chen ve ark. [10] VH sonrası postoperatif vajinal uzunluk ölçümünü TAH sonrasına göre, ve De la Cruz ve ark. [11] da robotik histerektomi yapılanlara göre anlamlı şekilde daha kısa bildirmişlerdir. Tersine, 3247 kadın üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, uterusun çıkarılmasının, histerektomi tipine bakılmaksızın azalmış total vajinal uzunluk ile sonuçlandığı bulunmuştur [12]. Başka bir çalışmada, tüm histerektomi gruplarında ortalama vajinal uzunluk kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuş olup, uterusun çıkarılmasının histerektomi tipine bakılmaksızın vajinal boy kısalması ile sonuçlandığını doğrulamaktadır. Yine aynı çalışmada, vajinal uzunluk, TLH grubunda VH grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuş olup, TAH grubunun ortalama vajinal uzunluğu da VH grubundan önemli ölçüde daha uzundur [13].

Laparoskopik yaklaşımda, uterosakral ligamentlerin daha iyi görüntülenmesi ve kullanımı sağlanmakta ve sonuç olarak daha etkili bir süspansiyon sağlanabilmektedir [14]. Bu durum laparoskopik yaklaşımda daha iyi postoperatif vajinal uzunluk elde edilmesini etkileyebilir. Literatürde, vajinal prolapsusun tedavisi için laparoskopik uterosakral ligament süspansiyonundan sonra vajinal uzunluğun daha iyi olduğuna dair kanıt vardır [15]. Ek olarak, uterosakral ligamentin daha iyi kullanımı nedeniyle histerektomi sonrası vajinal kaf prolapsusu riski laparoskopide azaltılabilir [16]. Çalışmamızda TLH uygulanan hastaların postoperatif vajinal uzunlukları tüm bu avantajlara rağmen TAH grubuna göre daha kısa olarak ölçülmüştür. TLH operasyonlarında kolpotomi işlemi başlarken, kolpotomizerın tepesinden değil de alt kısmından kesme işlemi yapıldığı için vajinal uzunluğun daha kısa olabileceği düşünülmektedir. Uterin manipülasyon, kolpotomi yapan ve vajen kafını diken kişinin asistan doktor olması vajinal uzunluğun kısalmasına neden olabilecek bir faktör olabilir. Ayrıca operasyonları gerçekleştiren ekibin her seferinde farklı kişilerden oluşuyor olması da çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Operasyon tekniği dışında, ileri yaşın da vajinal kısalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [12]. Vajinal uzunluk ve pelvik taban bozukluklarının parite, doğum şekli, menopoz ve

histerektomiden etkilendiği de gösterilmiştir [12,17]. Bizim çalışmamızda, gruplar arasında ortalama yaş, vücut kitle indeksi, parite ve doğum şekli benzer olup, bu iki grubu karşılaştırmada homojen bir yayılım sağlamakta olup sadece operasyon tekniği üzerine odaklanmamızı desteklemektedir.

Posthisterektomik hematoma özellikle büyük ve enfekte olduğunda seröz morbiditeden sorumludur. Nadiren histerektomi sonrası farklı bölgelerde lenf, seröz sıvı veya nekrotik kalıntıların toplanması olabilir. Sadece kan toplanması, hematoma oluşumu ile ilgilidir. Hematomlar Douglas, subvezikal alan, ischiorektal fossa ve broad ligament içinde oluşabilir. Hematomu sadece rutin klinik muayene ile teşhis etmek zordur. Kaf hematoma ağrı, ateş, vajinal akıntı, ishal ve hatta hafif abdominal distansiyona neden olabilir. Büyük hematomlar ile parolitik ileus gelişimi olabilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda koleksiyon ve postoperatif morbidite arasında ilişki bulunmamıştır [18]. Ultrason, invaziv olmayan, postoperatif 3. günde kaf hematomaunun saptanmasında kullanılabilen ve kullanımı kolay, iyi bir tanı aracıdır. Puri Mangal ve ark. kaf hematomaundan şüphelenilen olgularda ultrason kullanımını önermektedir [19]. Moez K ve ark. [20], VH sonra febril morbidite riskine dikkat çekerken, başka bir çalışmada TAH yapılan hastalarda febril morbidite oranı daha fazla bulunmuştur [21]. Kaf hematoma sıklığı Shreejana H ve ark. nın bir çalışmasında VH sonrası % 3, TAH sonrası % 55 olarak bildirilmiştir [22].

Postoperatif hematoma, histerektomi sonrası ciddi bir komplikasyondur, ancak olguların çoğunda konservatif olarak ultrasonla kolayca teşhis edilebilir. Çalışmamızda 32 hastada postoperatif kaf hematoma saptanmış olup bu hastaların hematoma çapları ciddi boyutlarda değildi. Spontan takip ile gerilediği gözlemlendi. TAH grubunda sayıca daha fazla hematoma görülmekle birlikte anlamlı bir fark saptanmadı.

Ultrasonografi ile postoperatif dönemde vajinal kaf hematoma tanısı konulabilir ve bu hastalar asemptomatik kalabilir. Bunların çoğu kendiliğinden düzelir. Ateş, ağrı ve ishal gibi klinik semptomları olan hastalar, postoperatif 3.günde daha fazla tedaviye gereksinim duyan yüksek riskli grubu belirlemek için yeniden taranmalıdır.

Sonuç

Vajinal uzunluk hangi teknik ile yapıldığına bakılmaksızın histerektomilerden sonra kısalmaktadır. Çalışmamızda TLH yapılan grupta bu kısalık daha fazla saptanmıştır. Ancak hastanın



vajinal uzunluk boyutu ikinci planda değerlendirilebilen bir kriter olup öncelikle preoperatif endikasyonlar ve minimal invaziv cerrahiye uygunluğu gözetilerek cerrahi seçeneği belirlenmelidir. Ancak sonuçların pekiştirilmesi açısından daha fazla sayıda hasta ile daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. ACOG Committee Opinion No. 444. Choosing the route of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1156–58.
2. Stang A, Merrill RM, Kuss O. Prevalence-corrected hysterectomy rates by age and indication in Germany 2005– 2006. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1193–200.
3. Jacobson GF, Shaber RE, Armstrong MA, Hung YY. Hysterectomy rates for benign indications. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1278–83.
4. Turner LC, Shepherd JP, Wang L, Bunker CH, Lowder JL. Hysterectomy surgery trends: a more accurate depiction of the last decade? *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 1–7.
5. Abdelmonem AM. Vaginal length and incidence of dyspareunia after total abdominal versus vaginal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 190–92.
6. Siddiqui NY, Fulton RG, Kuchibhatla M, Wu JM. Sexual function after vaginal versus nonvaginal prolapse surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18: 239–42.
7. Helstrom L, Lundberg PO, Sorbom D, Backstrom T. Sexuality after hysterectomy: A factor analysis of women's sexual lives before and after subtotal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 357–62.
8. Komisaruk BR, Frangos E, Whipple B. Hysterectomy improves sexual response? Addressing a crucial omission in the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18: 288–95.
9. Wilke I, Merker A, Schneider A. Laparoscopic treatment of hemorrhage after vaginal hysterectomy or laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH). *Surg Endosc* 2001; 15: 1144–46.
10. Chen B, Ren DP, Li JX, Li CD. Comparison of vaginal and abdominal hysterectomy: A prospective non-randomized trial. *Pak J Med Sci* 2014; 30 : 875–79.
11. De La Cruz JF, Myers EM, Geller EJ. Vaginal versus robotic hysterectomy and concomitant pelvic support surgery: a comparison of postoperative vaginal length and sexual function. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 1010–14.
12. Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, Luber KM, Albo ME, Nager CW. Determinants of vaginal length. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1846–50.
13. Ercan O, Özer A, Köstü B, Bakacak M, Kiran G, Avcı F. Comparison of postoperative vaginal length and sexual function after abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2016; 132: 39-41
14. Ostrzenski A. Laparoscopic total abdominal hysterectomy by suturing technique, with no transvaginal surgical approach: a review of 276 cases. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55: 247–257.
15. Turner LC, Lavelle ES, Shepherd JP. Comparison of complications and prolapse recurrence between laparoscopic and vaginal uterosacral ligament suspension for the treatment of vaginal prolapse. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 797–803.
16. Worldwide AAMIG. AAGL practice report: Practice Guidelines on the Prevention of Apical Prolapse at the Time of Benign Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 715–722.
17. Buhling KJ, Schmidt S, Robinson JN, Klapp C, Siebert G, Dudenhausen JW. Rate of dyspareunia after delivery in primiparae according to mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 42–46.
18. Batish A, Sathiyathan S, Jeyanthan K. Vault Hematoma after vaginal hysterectomy. *Nepal J Obstet Gynecol* 2014; 9: 70-72.
19. Puri M, Singh A, Patvkar M, Tyagi S, Sharma P, Singhanian SS. Ultrasound evaluation of vault hematoma after vaginal hysterectomy and its correlation with postoperative morbidity. *J Pharm Biomed Sci* 2012; 25: 212-17.
20. Kdous M, Braham M, Ferchiou M, Zhioua F. Hysterectomy in women with benign uterine disease. a prospective randomized comparison of three minimally invasive procedures. *Donnish J Med Med Sci* 2015; 2: 96-102.
21. Chaudhry SM, Anwer S. Presentation and management of vaginal vault hematoma after hysterectomy. *J Surg Pakistan* 2016; 21: 35-38.
22. Shreejana H, Ju WH, Wang XR, Li H. Evaluation of post hysterectomy vaginal cuff related complications and their management after different modes of hysterectomy. *Intel J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015; 4: 447-52.

To cite this article: Gökçınar NB, Oğurel T, Yumuşak E, Onaran Z. Oküler yüzey hastalıklarında amniyon membran transplantasyonu endikasyonları ve sonuçları. Turk J Clin Lab 2019; 10: 223-229.

■ Orjinal Makale

Oküler yüzey hastalıklarında amniyon membran transplantasyonu endikasyonları ve sonuçları

Indications and outcomes of amnion membrane transplantation in ocular surface diseases

Nesrin Büyüktortop GÖKÇINAR*¹, Tevfik OĞUREL¹, Erhan YUMUŞAK², Zafer ONARAN¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale/TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Oküler yüzey hastalıklarında amniyon membran transplantasyonunun etkinliğini değerlendirmek

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Ekim 2018 yılları arasında çeşitli oküler yüzey hastalıkları nedeniyle kliniğimizde amniyon membran transplantasyonu uygulanmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. En az 3 ay takip edilen 25 hastanın 25 gözü çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Ortalama yaş $68,36 \pm 15,5$ (29-93) yıl, ortalama takip süresi $19,48 \pm 17,33$ (3-56) aydı. Amniyon membran transplantasyonu uygulama nedenleri büllöz keratopati (n=6), enfekte kornea ülseri (n=3), nörotrofik keratit (n=2), limbal yetmezlik (n=2), desmatosel (n=2), pterijium (n=5), konjonktival kitle (n=2), semblefaron (n=2) ve bir olguda limbal yetmezlik ile birlikte semblefarondur. Olguların sonuç görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı artış vardı ($p=0,018$). Konjonktival kitle eksizyonu, semblefaron tamiri veya pterijium eksizyonu yapılan olgularda amniyon membran greft olarak kullanıldığında düzgün bir oküler yüzey iyileşmesi sağlanmış ve nüks oranı çok düşük izlenmiştir. Korneada önemli derecede incelmeye eşlik ettiği enfekte kornea ülseri, nörotrofik keratit ve desmatoseli olan olguların hepsinde perforasyon önlenmiştir.

Sonuç: Oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde amniyon membran transplantasyonu etkili bir yöntemdir. Amniyon membran yüzey iyileşmesine katkıda bulunmakta ve derin kornea ülseri veya desmatoseli bulunan olgularda perforasyonu önlemeye yardımcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: amniyon membran; desmatosel; kornea; oküler yüzey; semblefaron.

Sorumlu Yazar*: Nesrin Büyüktortop GÖKÇINAR, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale/TÜRKİYE

E-posta: tortopn@kku.edu.tr

ORCID: 0000-0001-7795-5188

Gönderim: 06.12.2018 kabul: 17.03.2019

Doi: 10.18663/tjcl.493014

Abstract

Aim: To evaluate the efficacy of amniotic membrane transplantation in ocular surface diseases.

Material and Methods: The charts of patients who underwent amniotic membrane transplantation in our clinic for various ocular surface diseases between January 2014 and October 2018 were analyzed retrospectively. Twenty-five eyes of 25 patients with an at least 3 months of follow-up period were included into the study.

Results: The mean age was 68.36 ± 15.5 (29-93) years, and the mean follow-up period was 19.48 ± 17.33 (3-56) months. The indications for amniotic membrane transplantation were bullous keratopathy (n = 6), infected corneal ulcer (n = 3), neurotrophic keratitis (n = 2), limbal stem cell deficiency (n = 2), descematocele (n = 2), pterygium (n = 5), conjunctival lesion (n = 2), symblepharon (n = 2) and combined symblepharon and limbal stem cell deficiency in one of the cases. There was a significant increase in the final visual acuity of the patients with respect to the baseline (p = 0.018). When an amniotic membrane was used as an amniotic membrane graft in patients who underwent conjunctival tumour excision, symblepharon repair or pterygium excision, a smooth ocular surface healing was achieved and the recurrence rate was very low. Perforation was prevented in all cases with infected corneal ulcer, neurotrophic keratitis or descematocele accompanied by a significant thinning of the cornea.

Conclusion: Amniotic membrane transplantation is an effective method in the treatment of ocular surface diseases. Amnion membrane contributes to surface healing and helps to prevent perforation in patients with deep corneal ulcers or descematocele.

Key words: amnion membrane; descematocele; cornea; ocular surface; symblepharon.

Giriş

Amniyon membran plasentanın en iç kısmında yer alan ve kalınlığı 0.02 - 0.5 mm arasında değişen bir fetal membrandır. Epitel, bazal membran ve stromadan oluşmaktadır. Epitel tek sıra olarak kalın bazal membranın üzerinde yer alır. Yüzeyi düz ve parlaktır. Bazal membranın altında avasküler bir stroma bulunmaktadır. Amniyon membranda immünojenitesi düşük multipotent kök hücreler bulunmaktadır. Bazal membranda zengin ekstrasellüler matriks materyali mevcuttur. Tip I, III, IV, V, VII kollajen, fibronektin ve tip 1 ve laminin içermektedir. Bazal membranın epitel adezyonu, migrasyonu ve diferensiyasyonunu hızlandırıcı ve apoptozisi baskılayıcı özellikleri bulunmaktadır. Amniyon membranda epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, hepatosit gelişimi faktör, dönüştürücü büyüme faktörü ve antiproteinazlar bulunduğu gösterilmiştir. 3 Amniyon membranın anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik ve epitelizan etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda miyofibroblast diferensiyasyonunu baskıladığı için anti-fibrotik etki göstermekte ve anti-inflamatuar etkisi ile birlikte skar oluşumuna karşı etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bandaj kontakt lens etkisi ile ağrı kesici özelliği bulunmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde umut vadetmektedir. Üstelik, HLA-A, B, C, DR antijeni içermemesi nedeniyle allogreft transplantasyonda immün yanıt oluşturmamaktadır [1].

Amniyon membran oftalmolojide ilk olarak 1940'da de Roth tarafından konjonktivada yanığa bağlı defektler için kullanılmıştır [2]. Ancak popüler hale gelmesi 1995 yılında Kim ve Tseng'in çalışmaları sonrasında olmuştur [3]. Günümüzde amniyon membran transplantasyonu (AMT) tıbbi tedaviye

cevap vermeyen oküler yüzey bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır [4-7]. Oküler yüzey iyileşmesini hızlandırmak, perforasyonu önlemek, ağrıyı azaltmak ve oküler yüzey rekonstrüksiyonu sağlamak amaçlarıyla tercih edilmektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde AMT uygulama endikasyonları ve amniyon membranın oküler yüzey iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Endikasyonların demografik etkenlerinin belirlenmesi ve klinik sonuçların literatürle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (2018.11.08) ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Ocak 2014 - Ekim 2018 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniğine başvuran ve oküler yüzey bozuklukları nedeniyle AMT uygulanan hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarda gönüllü rıza formları alınmıştır. Bu hastalardan düzenli olarak en az 3 ay takip edilen 25 tanesinin 25 gözü çalışmaya alınmıştır. Hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile ölçüldü. Oftalmolojik muayenede göz kapaklarından başlayarak, oküler yüzey, ön ve arka segment değerlendirildi. Göz içi basınç ölçümü ve arka segmentin aydınlanmadığı durumlarda oküler ultrasonografi yapıldı. Gerekli hastalarda göz yaşı fonksiyon testleri, kornea topografisi, optik koherens tomografi ile ön ve arka segment değerlendirmesi yapıldı. Tüm hastalardan AMT cerrahisi öncesi aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Cerrahi teknik

Amniyon membran Kim ve Tseng'in standart yöntemi ile hazırlandı [3,5]. Amniyon membran oküler yüzeye greft veya örtme tekniği ile ya da bunların kombinasyonu şeklinde

uygulandı [1]. Olgularımızın 2 tanesi genel anestezi altında, diğerleri lokal anestezi altında opere edildi. Pterjium, konjonktiva tümörü ve semblefaronlarda lezyon eksize edildikten sonra doku defekti amniyon membran greft olarak kullanılarak kapatıldı. Greft konjonktivaya 8/0 poliglaktin ile sütüre edildi. Oküler yüzey tümör cerrahisinde korneaya uzanan lezyon alkol uygulayarak kaldırıldı. Lezyon eksize edilmesini takiben serbest konjonktiva kenarlarına kriyoterapi uygulandı.

Kornea ülseri, büllöz keratopati, nörotrofik keratit gibi kornea lezyonlarında öncelikle mevcut gevşek nekrotik epitel bisturi yardımıyla debride edildi. Amniyon membran örtme tekniği ile korneayı tamamen kaplayacak şekilde limbusun 2-3 mm uzağındaki konjonktivaya 10/0 naylon ile devamlı olarak sütüre edildi. İleri derece kornea incilmesi olan üç olguda amniyon membran greft ve örtme tekniği kombine edilerek uygulandı. Korneaya greft uygulamak için debridmanı takiben membran ülser etrafındaki sağlam kornea dokusuna epitel/bazal membran tarafı yukarı bakacak şekilde 10/0 naylon ile tek tek sütüre edildi. Ardından daha geniş olan ikinci kat amniyon membran örtme tekniği ile tüm kornea ve limbusu kaplayacak şekilde 10/0 naylon sütürlü yerleştirildi. Limbal kök hücre nakli ile birlikte AMT uygulanan olgularda membran örtme tekniği ile limbal greft üzerine yerleştirildi. Korneaya AMT yapılan tüm olgulara bandaj kontakt lens takıldı. Ameliyat sonrası tüm hastalara topikal antibiyotik (netilmisin veya tobramisin) ve deksametazon kombinasyonu ile prezervan içermeyen suni gözyaşı damlası

verildi. Efekte kornea ülserlerinde güçlendirilmiş vankomisin ve seftriakson kombinasyonu ile tedaviye başlandı. Klinik olarak fungal enfeksiyon şüphesi varsa topikal antifungal de tedaviye eklendi. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavi düzenlendi. Mikroorganizmanın saptanamadığı durumlarda klinik yanıtı göre güçlendirilmiş antibiyotik dozu düzenlendi ve moksifloksasin monoterapisine geçildi. Hastaların postoperatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve en son muayene bulguları dosyalarından elde edildi. Birinci ay kontrolünde sütürler alındı. Kontrollerde amniyon zarı, korneadaki incelmenin durumu, enfeksiyon veya inflamasyon varlığı değerlendirildi.

Bulgular

Yirmibeş olgunun 15'i (% 60) erkek 10'u (%40) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $68,36 \pm 15,5$ (29-93) yıl olarak bulunmuştur. Ortalama takip süresi $19,48 \pm 17,33$ (3-56) aydı. Olguların ameliyat edilen gözleri 10 kişide (%40) sağ, 15 kişide (%60) sol göz idi. AMT uygulama nedenleri, olguların demografik ve klinik özellikleri tablo-1'de verilmiştir. En sık sebep %24 olguda büllöz keratopatiye bağlı şiddetli ağrı idi. Bu endikasyonu sırasıyla nüks pterjium, efekte kornea ülseri, semblefaron, nörotrofik keratit, limbal yetmezlik, desmatosel, konjonktival kitle olguları takip etmekteydi. Tüm olgular ele alındığında AMT sonrası sonuç görme keskinliğinde başlangıca göre anlamlı artış vardı ($p=0,018$) (Tablo-1).

Tablo-1. Amniyon membran transplantasyonu uygulanan olguların demografik ve klinik özellikleri.

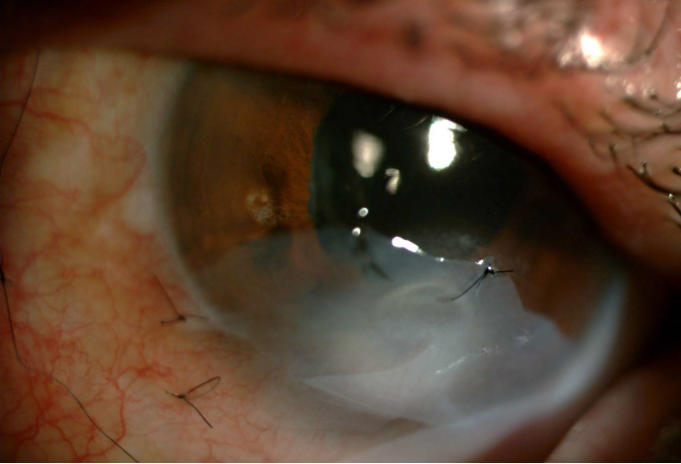
Etiyoloji	Sayı, n (%)	Yaş, yıl	Kadın / Erkek Dağılımı	Takip süresi, ay	Preoperatif görme keskinliği	Sonuç görme keskinliği
Büllöz keratopati	6 (%24)	$73,17 \pm 23,05$ (29-93)	2/4	$14,50 \pm 13,86$ (3-36)	$0,031 \pm 0,032$ (0-0,08)	$0,031 \pm 0,032$ (0-0,08)
Pterjium	5 (%20)	$61,80 \pm 12,57$ (44-77)	4/1	$19,80 \pm 17,18$ (6-48)	$0,62 \pm 0,41$ (0-1)	$0,64 \pm 0,40$ (0-1)
Efekte kornea ülseri	3 (%12)	$73,30 \pm 6,02$ (67-79)	0/3	$21,33 \pm 28,36$ (3-54)	$0,003 \pm 0,004$ (0-0,008)	$0,017 \pm 0,02$ (0-0,05)
Nörotrofik keratit	2 (%8)	$69,00 \pm 2,82$ (67-71)	1/1	$10,50 \pm 6,36$ (6-15)	$0,03 \pm 0,00$ (0,03-0,03)	$0,16 \pm 0,19$ (0,03-0,3)
Desmatosel	2 (%8)	$78,00 \pm 8,48$ (72-84)	1/1	$34,00 \pm 31,11$ (12-56)	$0,0005 \pm 0,0007$ (0-0,001)	$0,01 \pm 0,005$ (0,008-0,016)
Konjonktival kitle	2 (%8)	$84,50 \pm 0,70$ (84-85)	1/1	$13,80 \pm 14,84$ (3-24)	$0,15 \pm 0,07$ (0,1-0,2)	$0,15 \pm 0,07$ (0,1-0,2)
Limbal yetmezlik	2 (%8)	$63,00 \pm 8,48$ (57-69)	1/1	$17,00 \pm 7,00$ (12-22)	$0,15 \pm 0,20$ (0,01-0,30)	$0,22 \pm 0,24$ (0,05-0,40)
Semblefaron	2 (%8)	$48,00 \pm 8,48$ (42-54)	0/2	$42,00 \pm 8,48$ (36-48)	$0,90 \pm 0,14$ (0,8-1)	$0,90 \pm 0,14$ (0,8-1)
Limbal yetmezlik ve semblefaron	1 (%4)	56	1	3	0,001	0,001
Toplam	25 (%100)	$68,36 \pm 15,49$ (29-93)	10/15	$19,48 \pm 17,33$ (3-56)	$0,23 \pm 0,35$ (0-1)	$0,25 \pm 0,35$ * (0-1)

Veriler ortalama \pm Standart deviasyon (Minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.*Wilcoxon işaretli sıralı testi ile sonuç görme keskinliğinde başlangıç görme keskinliğine göre anlamlı artış vardı, $p=0,018$.

Kornea hastalıklarındaki sonuçlar

Büllöz keratopatide keratoplasti yapılamayan veya görme prognozu düşük olan, şiddetli ağrı, batma ve fotofobi şikayetleri nedeniyle terapötik kontakt lens (TKL) kullanan büllöz keratopatili 6 hastada AMT'den sonra ağrıda azalma oldu. Olguların % 83.3'ünde tamamen epitelizasyon gerçekleşti. Olguların %66,6'sında TKL kullanma ihtiyacı kalmazken, %34.4'ü ağrı tamamen ortadan kalkmadığı için TKL kullanmaya devam etti. Epitel defekti kapanmayan ve ağrısı geçmeyen bir hastaya tarsorafı yapıldı.

Nörotrofik keratit nedeniyle 2 hastaya greft ile kombine örtme tekniği uygulandı (Resim-1). Herpetik keratite bağlı nörotrofik ülseri olan hastada epitelizasyon gerçekleşti. Diğer olguda epitel defekti ve stromadaki incelme alanı küçülmesine rağmen defekt tamamen kapanmadı. Olgu otolog serum ve suni gözyaşı tedavisi ile takip edildi.

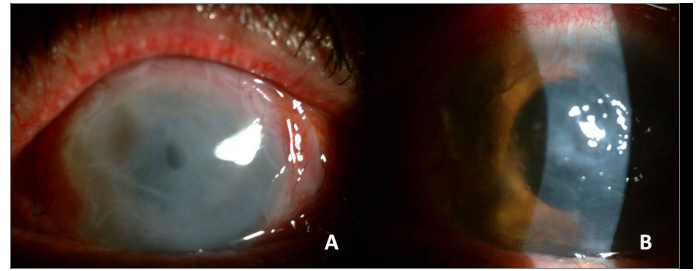


Resim-1. Nörotrofik keratit nedeniyle korneanın inferior kadranında incelmesi olan ve amniyon membranının greft ile kombine örtme tekniği ile uygulandığı olgu. Kornea üzerinde greft ve konjonktiva üzerinde amniyon membran ve sütürlere izlenmektedir.

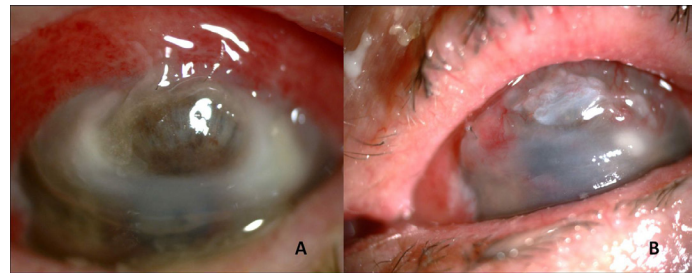
Enfekte kornea ülseri olan 3 olguya AMT uygulandı. Bu olgular ülserin derin olduğu ve perforasyon riski olan olgulardı. Bir olguda polimikrobiyal enfeksiyon tespit edildi: kültürde Pseudomonas aeruginosa üremesi oldu ve direk bakıda mantar hifleri görüldü. Daha önce dış merkezde antibiyotik tedavisi başlanan 2 olguda etken gösterilemedi. Üç olguya da AMT örtme tekniği ile uygulandı ve topikal fortifiye antibiyotik tedavisi verildi. Birinci olguda ilk operasyondan 2 hafta sonra amniyon membranının erimesi ve bu süreçte epitelizasyonun tamamlanmaması nedeniyle ülser üzerine greft ile kombine amniyon örtme uygulandı. Bu operasyondan yaklaşık 3 hafta sonra tamamen epitelizasyon sağlandı. İkinci hastada eşlik eden ektropiyon farklı bir seansta düzeltildi. Keratit odağı

geriledi ve epitel defekti tamamen kapandı. Ancak, hasta 4 ay sonra yeniden keratit ile başvurdu. Bu sefer sadece topikal antibiyotik tedavisi ile düzelme sağlandı. Üçüncü olguda epitelizasyon sağlandı ve keratit odağı kayboldu.

Perforasyon riski bulunan iki desmatosel olgusuna acil olarak AMT uygulandı. İki olguda da etiolojide enfekte kornea ülseri düşünülüyordu ancak mikrobiyolojik incelemede etken gösterilemedi. Olgulara fortifiye antibiyotik tedavisi ve örtme tekniği ile iki kat amniyon uygulandı (Resim-2 ve Resim-3). İkinci olguda amniyonun iki hafta sonra erimesi üzerine greft ile kombine örtme tekniği ile ikinci kez AMT uygulandı. İki olguda da AMT ile perforasyon önlenmedi ve ön kamara oluştu. Olgularımız ileri yaş ve sistemik sorunlarından dolayı penetran keratoplasti cerrahisini kabul etmediler. Birinci olgunun 5 yıla yakın takip süresinde nüks görülmedi. İkinci olgu korneadaki incelme düzeldikten 4 ay sonra tekrar keratit ile başvurdu, bu sefer medikal tedavi ile düzelme sağlandı. Takiplerde korneada incelme izlenmedi.



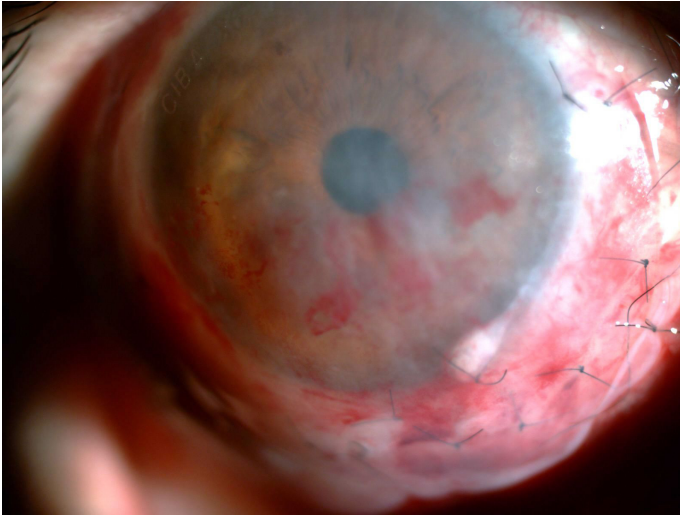
Resim-2. Desmatosel nedeniyle iki kat amniyon örtme uygulanan olgunun postoperatif 1. gün (A) ve 3. ay (B) görüntüsü.



Resim-3. Desmatosel nedeniyle iki kat amniyon membran uygulanan diğer olgunun preoperatif (A) ve postoperatif 1.gün (B) görüntüsü.

Limbal yetmezlik düşündüğümüz 3 olgumuz vardı. Alkali yanık sekeli olarak limbal yetmezlik ve semblefaronu olan hasta sağlam gözünden limbal otogreft alınmasını kabul etmediği için bu göze semblerafon tamiri ile birlikte AMT uygulandı. Limbal kök hücre nakli yapılamadı. Geçirilmiş fasyal paralizye bağlı ekspoju keratopatisi olan olguda kornea alt yarısındaki lökom yüzeysel keratektomi ile temizlenerek, limbal otogreft ve AMT uygulandı (Resim-4). Olgu 4 ay medikal tedavi ve TKL ile takip edildi. Epitel defekti küçüldü ancak tam olarak kapanmadı. Bunun üzerine ikinci kez AMT

uygulandı. TKL ve medikal tedavi ile 2 ay sonra epitel defekti kapandı ve vaskülarizasyon azaldı. Üçüncü hastada etiyojisi saptanamayan bir limbal yetmezlik mevcuttu. Limbal otogreft ve AMT ile epitelizasyon sağlandı, periferik vaskülarizasyon geriledi ancak takip eden aylar içerisinde vaskülarizasyon ve konjonktivalizasyon oluştu, hastaya subkonjonktival anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) enjeksiyonu uygulandı ve vaskülarizasyon bir miktar geriledi.



Resim-4. Limbal yetmezlik nedeniyle limbal otogreft ile kombine amniyon örtme uygulanan olgunun postoperatif 1. gün görüntüsü.

Konjonktiva hastalıklarındaki sonuçlar

Konjonktival kitle nedeniyle oküler yüzey tümör cerrahisi uygulanan ve greft olarak AMT uygulanan kullanılan 2 olguda da epitelizasyon sağlandı. Bu lezyonların histopatolojik tanıları konjonktival intraepitelyal neoplazi olarak rapor edildi. Olguların hiçbirinde nüks görülmedi.

Semblefaronu olan 3 hastamız vardı. nedenleri termal yanık (n=1), mekanik travma (n=1) ve alkali yanık (n=1) idi. Mekanik travmaya bağlı semblefaron olgusunda bakış kısıtlılığı ve diplopi mevcuttu. Üç olguda da semblefaron serbestleştirildikten sonra AMT uygulandı ve forniks oluşturma sütürleri atıldı. Olgularımızın birindeki bakış kısıtlılığı düzeldi. Termal yanık olgusuna eşlik eden entropion için ikinci aşamada kapak cerrahisi uygulandı. Limbal yetmezliğin eşlik ettiği alkali yanık olgusu, sağlam gözünden limbal otogreft alınmasını kabul etmediği için bu hastaya semblefaron tamiri ile birlikte AMT uygulandı. Vaskülarizasyonda gerileme izlendi. Semblefaron olgularının hiçbirinde nüks görülmedi.

Nüks pterjiumu olan 4 olgu ile primer pterjiumu olan ancak glokom nedeniyle ileride gerekebilecek filtran cerrahi açısından konjonktivanın korunmasına karar verilen 1 olguda

pterjium cerrahisinde konjonktiva defekti AMT ile kapatıldı. Tüm olgularda hızlı bir epitel iyileşmesi sağlandı. Olguların %80'inde nüks görülmedi.

Tartışma

Amniyon membran anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik, anti-fibrotik, anti-mikrobiyal, ağrıyı azaltıcı ve epitelizasyonu hızlandırıcı etkilerinden dolayı oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İyileşmeyen kornea erozyonları, korneada erime, desmatosel, nörotrofik keratit, büllöz keratopati, kimyasal yanık önemli AMT endikasyonlarıdır [5]. Ayrıca, pterjium cerrahisinde, konjonktivada tümör eksizyonları sonrası veya semblefaron tamirinde, limbal yetmezlikte limbal kök hücre nakli ile kombine edilerek uygulanmaktadır [1,5,8]. Farklı oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde uygulanan AMT'nin başarısı hastalık etiyojisine ve uygulanan tekniğe göre değişebilmektedir.

Büllöz keratopatide AMT iki farklı teknikte uygulanmaktadır. Birinci yöntem Letko ve ark. tarafından tarif edilen epitel debridmanı sonrası klasik örtme yöntemidir [9]. Diğer yöntem ise ülkemizde Altıparmak ve ark. tarafından uygulanan sırasıyla trepanla işaretleme, epitel debridmanı ve stromal cep oluşturma ardından amniyon membranının stromal ceplere sütürasyonu basamaklarından oluşan stromal cep tekniğidir [10]. Bazı serilerde epitel debridmanı ile beraber stromal ponksiyon veya fototerapötik keratektomi ile kombine yöntemler bildirilmiştir [10]. Büllöz keratopatide farklı AMT yöntemleri ile epitelizasyon oranı %55,5 ile %100 arasında, ağrıyı giderme oranı %22,2 ile %100 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ağrıyı giderme oranı klasik örtme yöntemi ile bildirilen %61,1 oranına benzer şekilde %66,6 idi [10]. Korneanın tamamen epitelize olma oranı da literatürde klasik yöntemle bildirilen %88,9 oranına benzer şekilde %83,3 idi [10]. Stromal ceplere sütürasyon tekniği ile klasik örtme yöntemine göre özellikle ağrıyı giderme konusunda daha başarılı sonuçlar bildirildiği için ileri çalışmalarda bu yöntemin tercih edilebileceğini düşünmekteyiz.

Acer ve ark. nörotrofik keratitte AMT ile %63 olguda epitelizasyon gerçekleştiğini ve ortalama 7 aylık takip süresinde nüks görülmediğini bildirmişlerdir [5]. Amniyon membran içerdiği laminin, fibronektin, fibroblast büyüme faktörü ve hepatosit büyüme faktörü gibi ajanlar ile kornea epitel iyileşmesine katkıda bulunmakta ve stromanın proliferasyon ve diferensiasyonunu düzenlemektedir. Anti inflammatuar ve bandaj kontakt lens etkisi ile oküler yüzeyi korumaktadır [1]. Amniyon membranının bu özellikleri ile nörotrofik keratit tedavisinde rolü

olduğu düşünülmektedir. Ancak, nörotrofik keratitte etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılamaması, eşlik eden limbal kök hücre yetmezliği ve kuru göz tedavisi başarısını düşüren faktörler olarak öne sürülmektedir [5]. Serimizde nörotrofik keratiti olan olguların birinde AMT ile epitelizasyon sağlanırken diğerinde yeterli sonuç alınmadığı için diğer tedavi yöntemleri uygulandı.

Acer ve ark. 14 mikrobiyal keratit olgusunun %85'inde AMT ile düzelme bildirmişlerdir [5]. Benzer şekilde Cindarık ve ark. %92 enfekte kornea ülseri olgusunda AMT ile başarılı sonuç elde etmişlerdir [6]. Yusufoglu ve ark. bakteriyel keratite bağlı kornea ülseri olgularının tamamında, herpetik keratite bağlı kornea ülserlerinin ise büyük kısmında AMT ile epitelizasyonun ortalama 22 günde sağlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada amniyon membranın inflamasyonu baskılamak, perforasyonu önlemek ve epitelizasyonu sağlamak açısından etkili olduğu, aynı zamanda anlamlı görme artışı sağladığı bildirilmiştir [12].

Özdemir ve ark. perfore olan veya perfore olmayan desmatosel tedavisinde AMT uyguladıkları olguların %73'ünde başarılı sonuç bildirmişlerdir [13]. Bizim olgularımızda da AMT ile perforasyon önlenmiş ve ön kamara oluşmuştur. Desmatosel tedavisinde amniyon membran, anti-inflamatuar etki yanı sıra mekanik destek sağlayarak perforasyonu önleyebilmekte ve daha sonra keratoplasti uygulamak için zaman kazandırmaktadır [13].

Uçakhan ve ark. kimyasal yanık sekeline bağlı total limbal kök hücre yetmezliği olan 3 olgunun hepsinde AMT ile kombine edilen limbal otogreft transplantasyonu ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir [14]. Ertan ve ark. AMT ile birlikte tarsorafi uyguladıkları eksojur keratopatiye bağlı limbal yetmezliği olan bir olguda epitel defektinin kapandığını ve görme keskinliğinin arttığını bildirmişlerdir [15]. Bizim olgularımızda limbal otogreft üzerine AMT uygulanmıştır. Olgularımızın birine ikinci kez AMT uygulayarak diğerine ise daha sonra anti-VEGF enjeksiyonu yaparak olumlu sonuçlar elde edebildik. Limbal kök hücre naklinde kültüre edilmiş limbal epitel hücre transplantasyonu veya basit limbal epitel transplantasyonu adı verilen limbus greftinin küçük parçalara halinde fibrin yapıştırıcı ile göz yüzeyine yayılarak amniyon membran ile örtüldüğü SLET tekniği gibi yeni yöntemlerle daha başarılı sonuçlar bildirilmektedir [16]. Durak ve ark. modifiye teknikle amniyon membran üzerinde kültüre edilmiş limbal epitel hücre transplantasyonu uyguladıkları tüm olgularda görme artışı bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki 5 olgudan 3 tanesine takiplerde vaskülarizasyon ve konjonktivalizasyon gelişmesi üzerine ek olarak bizim olgumuzda olduğu gibi subkonjonktival ve/veya topikal bevacizumab uygulamışlardır [17].

Konjonktivada kitle lezyon eksizyonu sonucu ortaya çıkan doku defektlerinin tamirinde amniyon membranın greft olarak kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir. AMT, hastanın kendi konjonktiva dokusunun korunması, kozmetik avantajları ve yara iyileşmesini kolaylaştırıcı özellikleri ile tümör eksizyonu sonrası oküler yüzey rekonstrüksiyonunda tercih edilmektedir [5].

Farklı oküler yüzey hastalıklarına bağlı olarak oluşmuş olan semblefaron tamirinde AMT etkili bir yöntemdir. Amniyon membranın semblefaron cerrahisinde greft olarak kullanılması fibroblast aktivasyonunu önleyici etkisinden dolayı skar oluşumuna karşı avantaj sağlamaktadır. Solomon ve arkadaşlarının AMT uyguladıkları 17 gözlük serilerinde %70 olguda fornikte tam düzelme izlenmiştir. Kısmi düzelme olan veya nükseden olgularda etiyolojinin otoimmün hastalık veya nüks pterjium olduğu bildirilmiştir [18]. Hamal ve arkadaşları AMT uyguladıkları 57 semblefaron olgusunun %12'sinde nüks nedeniyle ikinci kez cerrahi uygulamışlardır [19]. Tüm olgularda AMT ile oküler konfor artmıştır. Bizim olgularımızın tamamında forniks oluşturulmuş ve ortalama 37 aylık takip süresinde nüks görülmemiştir.

Pterjium cerrahisinde amniyon membran anti inflamatuvar ve skar önleyici etkileri nedeniyle greft olarak kullanılmaktadır. Nüks oranı çıplak sklera tekniğine göre çok düşüktür. Ancak konjonktival otogreft tekniğine göre bir miktar yüksektir [20]. Cochrane veritabanından yapılan güncel bir sistematik derlemede pterjium cerrahisinde konjonktival otogreft sonrası nüks oranları 3.3%-16.7% iken amniyon membran greft sonrası nüks oranları 6.4%-42.3% arasında değişmektedir [20]. Ancak bu derlemede mitomisin-C gibi adjuvan kullanımı ve pterjiumun primer veya nüks olması gibi faktörler dikkate alınarak ileri bir analiz yapılmamıştır. Amniyon membranın konjonktiva otogreftine avantajı bulber konjonktivanın korunması, mitomisin-C'ye avantajı ise sklera incilmesi gibi ciddi komplikasyonlara neden olmamasıdır. Bizim olgularımızın bir tanesinde glokom nedeniyle ileride gerekebilecek filtran cerrahi için konjonktivayı korumak, diğer nüks pterjium olgularında ise daha önce otogreft alınmış olan üst bulber konjonktiva bölgesini korumak amacıyla AMT uygulanmıştır.

Özet olarak çalışmamızda AMT konjonktiva hastalıklarında greft olarak uygulandığında çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kitle eksizyonu, semblefaron tamiri ve pterjiumda eksise edilen doku AMT ile kapatıldığında hem düzgün bir oküler yüzey iyileşmesi sağlamış, hem de pterjiumlu bir olgu dışında nüks görülmemiştir. Korneada önemli derecede incelmenin eşlik ettiği enfekte kornea ülseri, nörotrofik keratit ve desmatoseli olan olguların hepsinde AMT ile perforasyon

önlenmiştir. Nörotrofik keratit olgularında kornea ülserinin derinliğinde azalma olmasına rağmen lezyonun tam olarak kapanmasında başarı diğer olgulara göre daha düşük olmuştur. Bunda nörotrofik keratitte etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılamamasının rol oynadığını düşünmekteyiz. Limbal kök hücre yetmezliğinde AMT, limbal kök hücre nakli ile beraber uygulandığında etkili olabilmektedir. Günümüzde geliştirilmekte olan yeni limbal kök hücre nakli yöntemleri ile bu başarının artması mümkün olacaktır.

Sonuç

Amniyon membran hazırlaması kolay ve düşük maliyetli bir biyolojik materyaldir. Oküler yüzey hastalıklarında AMT ile elde edilen başarılı sonuçların bu yöntemin daha yaygın uygulanması için ümit verici olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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






Kaynaklar

1. Jacop S, Agarwal A: Amniotic membrane transplantation. In: Copeland RA, Afshari NA (eds). Copeland and Afshari's Principle and Practice of Cornea, 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013: 1028-1038.
2. de Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. Arch Ophthalmol 1940; 23: 522-55.
3. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea 1995; 14: 473-84.
4. Azuara-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. Br J Ophthalmol 1999; 83: 399-402.
5. Acer S, Yalnız-Akkaya Z, Yalçın-Tök Ö, Burcu A, Örnek F. Kornea ve Konjonktiva Hastalıklarında Amniyon Membran Transplantasyonu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012; 32: 609-17.
6. Cindarik D, Yağmur M, Şekeroğlu HT, Erdem E. Oküler Yüzey Rekonstrüksiyonunda amniyon zarı uygulamaları: Klinik özellikler ve tedavi sonuçları. Turk J Ophthalmol 2012; 42: 177-82.
7. Yıldız EH, Nurozler AB, Ozkan Aksoy N, Altıparmak UE, Onat M, Karaguzel H. Amniotic membrane transplantation: indications and results. Eur J Ophthalmol 2008; 18: 685-90.
8. Gündüz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, Günalp I. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. Eye 2006; 20: 351-57.
9. Letko E, Stechschulte SU, Kenyon KR et al. Amniotic membrane inlay and overlay grafting for corneal epithelial defects andstromal ulcers. Arch Ophthalmol 2001; 119: 659-63.
10. Altıparmak UE, Oflu Y, Yıldız EH, et al. Prospective comparison of two suturing techniques of amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy. Am J Ophthalmol 2009; 147: 442-46.
11. Sonmez B, Kim BT, Aldave AJ. Amniotic membrane transplantation with anterior stromal micropuncture for treatment of painful bullous keratopathy in eyes with poor visual potential. Cornea 2007; 26: 227-29.
12. Yusufoglu EE, Burcu A, Yalnız-Akkaya Z, Örnek F. Herpetik ve Bakteriyel Keratitlerde Amniyotik Membran Transplantasyonu. Turk J Ophthalmol 2013; 43: 229-35.
13. Özdemir ES, Burcu A, Akkaya ZY, Örnek F. Surgical outcomes of perforated and unperforated corneal descemetocoele. Int Ophthalmol 2018; 38: 327-35.
14. Uçakhan ÖÖ, Köklü G, Fırat E. Oküler yüzey rekonstrüksiyonunda amniyotik membran transplantasyonu. T Klin Oftalmoloji 2001; 10: 199-205.
15. Ertan A, Akova YA, Aydın P. Oküler yüzey bozukluğu tedavisinde amniyotik membran transplantasyonu. T Oft Gaz 2002; 32:902-908.
16. Haagdoorns M, Van Acker SI, Van Gerwen V et al. Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies. Stem Cells Int 2016; 2016: 9798374.
17. Durak İ, Selver ÖB, Erdal E, Kunter İ, Söylemezoğlu ZÖ, Wolosin JM. Ocular Surface Reconstruction with Cultivated Limbal Epithelial Cells in Limbal Stem Cell Deficiency: One-year Follow-up Results. Turk Oftalmol Derg 2012; 42: 172-76.
18. Solomon A, Espana EM, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of the conjunctival fornices. Ophthalmology 2003; 110: 93-100.
19. Hamal D, Singh SK, Lamichhane B, Sharma A, Anwar A, Mahaseth V. Amniotic membrane transplantation: Current indications in a tertiary eye hospital of eastern Nepal. Nepal J Ophthalmol 2016; 8: 151-60.
20. Clearfield E, Hawkins BS, Kuo IC. Conjunctival Autograft Versus Amniotic Membrane Transplantation for Treatment of Pterygium: Findings From a Cochrane Systematic Review. Am J Ophthalmol 2019; 182: 8-17.

■ Orjinal Makale

Fournier gangreninde mortaliteyi öngörmede skollama sistemlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of scoring systems in predicting mortality in Fournier gangrene

Sadettin ER¹ , Ramazan TOPÇU² , Deniz TİKİCİ¹ , Sabri ÖZDEN¹ , Mesut TEZ¹ 

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

²Hitit Üniversitesi, Erol Elçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Fournier gangreni hastalarında şiddet ve mortaliteyi öngörmede skollama sistemlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi. Çalışmada her hasta için demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren FGSI, UFGSI ve NFS skorları hesaplandı. Skorların ROC analizi yapıldı. Analizimiz sonucunda $p < 0,05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın 65(%85,5)'i taburcu edilirken, 11(%14,5)'inde mortalite gelişti. Tüm hastalar, Grup-1: Taburcu edilen hastalar ve Grup-2: Mortalite gelişenler olarak iki gruba ayrıldı. ROC((receiver operating characteristic) analizinde; FGSI, UFGSI ve NFS skorları için AUC (Area Under The Curve=Eğrinin Altında Kalan Alan) sırasıyla 0,890 (%95 CI: 0.785-0.994, $p=0.000$), 0,895 (%95 CI: 0.810-0.981, $p=0.000$) ve 0,867 (%95 CI: 0.733-1, $p=0.000$) olarak bulundu.

Sonuç: İdeal bir skollama sistemi; bu hastalığı daha iyi anlamak, beklenmedik mortalite durumlarında hataları tanımlayabilmek ve sağkalıma katkıda bulunabilmeyi amaçlamalıdır. NFS'nin basit, kolay değerlendirilen parametreler içeren bir skollama sistemi olduğunu ve klinik pratikte mortaliteyi değerlendirmede oldukça faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Fournier gangreni; mortalite; skollama

Sorumlu Yazar*: Sadettin ER, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: ersadettin74@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0712-3153

Gönderim: 10. 02.2019 Kabul: 19.03.2019

Doi: 10.18663/tjcl.542072

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the scoring systems in predicting severity and mortality in patients with Fournier gangrene.

Material and Methods: Demographic, clinical and laboratory data of 76 patients included in the study were retrospectively analyzed. Demographic characteristics, clinical and laboratory parameters including FGSI, UFGSI and NFS scores were calculated for each patient. ROC analysis of the scores was performed. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Of the 76 patients included in the study, 65 (85.5%) were discharged and 11 (14.5%) had mortality. All patients were divided into two groups: Group-1: Discharged patients and Group-2: Mortality. In ROC (receiver operating characteristic) analysis, AUC (Area Under The Curve) for FGSI, UFGSI and NFS scores was 0.890 (95% CI: 0.785-0.994, $p = 0.000$), 0.895 (95% CI: 0.810-, respectively). 0.981 ($p = 0.000$) and 0.867 (95% CI: 0.733-1, $p = 0.000$).

Conclusion: An ideal scoring system; to better understand this disease, to identify errors in unexpected situations and mortality should aim to be able to contribute to survival. We believe that NFS is a scoring system with simple, easy-to-evaluate parameters and may be very useful in assessing mortality in clinical practice.

Key words: Fournier gangrene; mortality; scores

Giriş

Fournier gangreni (FG), fasyal planlar arasından karın duvarına kadar uzayabilen genital, perianal ve perineal bölgenin nadir, hızla ilerleyen ve fulminant bir nekrotizan fasiit durumudur [1]. Enfeksiyonun nedeninin, vakaların % 95'inde esasen anorektal, genitoüriner ve deriden kaynaklandığı bildirilmiştir [2]. Erken tanı ya da tedavi edilmezse sepsise ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir [3]. Literatürde mortalite oranlarının %13-30.8 arasında değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir [4]. Diyabet ve immünsüpresyon gibi predispozan faktörler, vasküler ve polimikrobiyal enfeksiyona duyarlılığı arttırarak FG oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Teşhis genellikle klinik bulgulara ve fizik muayeneye dayanır. Prevalansının, Afrika'da, immünosupresif tedavi alan veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) geçiren hasta sayısının artmasıyla artış gösterdiği bildirilmiştir [5].

Son yirmi yılda birçok çalışma, farklı skorlama sistemlerinin FG hastalarının mortalitesini öngöründeki önemini vurgulamıştır. Günümüzde FG şiddet indeksi (FGSI), Uludağ FG şiddet indeksi (UFGSI) ve NUMUNE Fournier Skoru (NFS) hastalığın derecesini değerlendirmek ve ölüm oranlarını tahmin etmek için kullanılmaktadır [6]. Erken tanı, hastanın agresif resusitasyonu, geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi, agresif radikal cerrahi ve debridmanlar başarılı tedavinin anahtarıdır. Bu çalışmada, FG hastalarında şiddet ve mortaliteyi öngörmede skorlama sistemlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hastaların verileri

Fournier gangreni tanısı ile 2014-2018 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniklerine başvuran 76 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar verileri elektronik ortamda retrospektif olarak incelenerek elde edildi. Çalışmada her hasta için demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren FGSI, UFGSI ve NFS skorları hesaplandı. Bu skorların parametreleri: FGSI için başvuru sırasındaki vücut sıcaklığı, kalp atış hızı, solunum hızı, serum sodyum, serum potasyum, serum kreatinin ve serum bikarbonat konsantrasyonları, hematokrit ve lökosit sayılarını içermekte, normal değerlerden bir sapma 0 ila 4 arasında derecelendirilmektedir. FGSI'ye yaş ve vücuda yayılma skorları eklenmiş ve UFGSI olarak ifade edilmiştir. Bunlara ilaveten NFS skorunda yaş >60, kan üre nitrojen seviyesi >40 mg/dl, kırmızı hücre dağılım genişliği >%14.95, albümin düzeyi <20 mg/dl ve sepsis varlığı gibi parametreleri içermektedir.

FG tanısı hastanın öyküsüne, klinik semptomlara, lokal hassasiyet, ödem, eritem, şişlik, krepitasyon, perianal, perineal ve buralardan kaynaklanan enfeksiyonun genital bölgeye yayılımı veya bu bölgedeki nekroz gibi bulgulara dayanıyordu. Sadece soliter perianal, periüretral, skrotal apseli ve belirgin bir yumuşak dokuya uzanım veya nekroz olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

NFS parametrelerinden sepsis varlığı sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ait kriterlerden elde edildi. Çalışma planı lokal etik kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır. Hastalardan imzalı aydınlanmış onam formları alınmıştır.

İstatiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 17.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Non-parametrik devamlı değişkenler için sonuçlar medyan (IQR=interquartile range) olarak verildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılarak skorların eğrinin altında kalan alanlar %95 CI (Confidence Interval=güven aralığı) ile verildi. Analizimiz sonucunda $p < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 76 hastanın 25 (%32.9)'i kadın ve 51 (%67.1)'i erkekti. Bu hastaların 65 (%85.5)'i taburcu edilirken, 11 (%14.5)'inde mortalite gelişti. Tüm hastalar, Grup-1: Taburcu edilen hastalar ve Grup-2: Mortalite gelişenler olarak iki gruba ayrıldı.

Hastaların yaşı Grup-1 ve Grup-2'de m =medyan (IQR=interquartile range) sırasıyla, 55 (30-63) ve 62 (51-80) idi. Grup-1'deki hastaların yatış süresi, FGSI, UFGSI ve NFS skorlarının m (IQR)'e göre sırasıyla; 16 (4-29), 3 (0-6), 5 (1-8) ve 1 (1-2) olarak bulundu. Benzer şekilde Grup-2'deki hastaların yatış süresi, FGSI, UFGSI ve NFS skorlarının m (IQR)'e göre sırasıyla; 11 (2-32), 10 (3-11), 12 (6-15) ve 4 (1-5) idi (Tablo-1).

Tablo-1: Grup-1 ve 2'deki hastaların demografik verileri, yatış süresi ve fournier şiddet skorlarının arasındaki ilişkisi

Değişkenler	Grup-1 n=65	Grup-2 n=11
Yaş	55(30-63)	62(51-80)
Cinsiyet		
Erkek(%)	46(70,8)	5(45,5)
Kadın(%)	19(29,2)	6(54,5)
Yatış süresi	16(4-29)	11(2-32)
FGSI	3(0-6)	10(3-11)
UFGSI	5(1-8)	12(6-15)
NFS	1(1-2)	4(1-5)
m (IQR): medyan(interquartile range)		

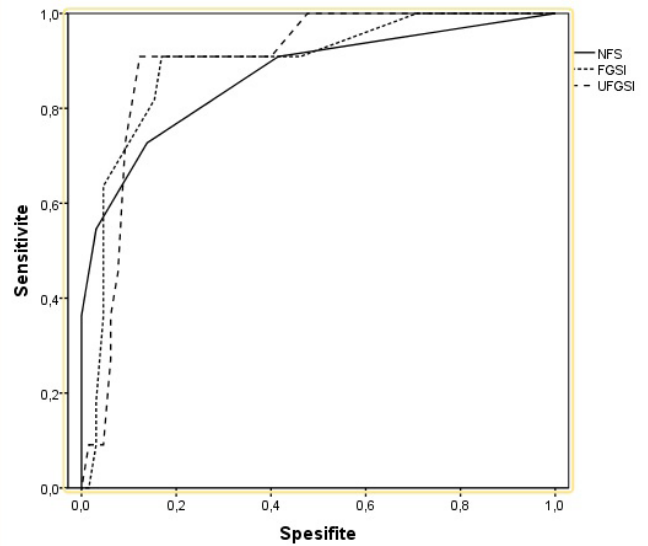
ROC (receiver operating characteristic) analizinde; FGSI, UFGSI ve NFS skorları için AUC (Area Under The Curve=Eğrinin Altında Kalan Alan) sırasıyla 0.890 (%95 CI: 0.785-0.994, $p=0.000$), 0,895 (%95 CI: 0.810-0.981, $p=0.000$) ve 0,867 (%95 CI: 0.733-1, $p=0.000$)

olarak bulundu. Bu analizde, NFS skoru mortalite tahmininde diğer skorlarla benzer etki gücüne sahipti (Tablo-2 ve Şekil-1).

Tablo-2: FGSI, UFGSI, ve NFS için ROC analizinde eğrinin altında kalan alan için sayısal veriler

Değişkenler	EAA	% 95 CI	p değeri
FGSI	0,890	0,785-0,994	0,000*
UFGSI	0,895	0,810-0,981	0,000*
NFS	0,867	0,733-1	0,000*

FGSI: Fournier Gangreni Şiddet İndeksi
UFGSI : Uludağ Fournier Gangreni Şiddet İndeksi
NFS: NUMUNE Fournier Skoru
EAA: Eğrinin Altındaki Alan
CI: Confidence Interval
*: İstatistiksel anlamlı



Şekil-1: FGSI, UFGSI VE NFS skorlarının ROC analizinde EAA

Tartışma

FG nadir görülen perine ya da genital organları tutan, bazen batin anterior veya lateral duvarına doğru hızla ilerleyen ve etkin medikal veya cerrahi tedavi başlanmadığında hayatı tehdit eden bir durumdur. Tedavi yaklaşımları, yoğun antibiyotik tedavileri ve yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelere rağmen mortalite oranları halen %10 - 40 arasında olduğu bildirilmektedir [4,7]. Mevcut çalışmada da genel mortalite oranı %14.5 olarak bulunmuştur. Literatürde mortalite ile ilişkili olabilecek hastaya ait faktörler arasında yaş, ek hastalıklar, semptomların süresi ve hastalığın yayılımı ile şiddeti ileri sürülmektedir [8]. Son yıllarda hayatta kalan hastaların yaşlarının daha küçük olduğunu gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır [9].

Yayınlanan birçok çalışmada mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 40.9-61.7 arasında bildirilmektedir [10]. Çalışmamızda mortalite gelişen hastalarda medyan yaş 62 (51-80) idi. Bu çalışmada, sağ kalan hastalar mortalite gelişenlere göre daha gençti. Bu sonuç literatürdeki birçok çalışma ile korelasyon göstermektedir [11,12].

Mathew D. Sorensen ve ark.[10]'nın yapmış olduğu çalışmada mortalite oranı hastanede yatış süresi uzadıkça daha yüksek olarak bulunmuş, fakat çalışmamızda mortalite gelişenlerde sağ kalanlara göre medyan yatış süresi daha kısa olarak bulundu.

Hastalığın yayılımı veya şiddeti FG hastalarında mortalite için bağımsız ve en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir [13]. FGSI, UFGSI ve NFS gibi skorlar, FG hastalarında hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörmek üzere geliştirilen objektif skorlama sistemleridir. FGSI Laor ve ark.[12], UFGSI Yılmazlar ve ark.[11] ve NFS skoru Erdoğan ve ark.[6] tarafından hastalığın şiddeti ve mortalitesini öngörmek amacıyla tanımlanmıştır. FGSI, FG hastalarında mortalite oranını %75 ve sağ kalım oranını %78 tahmin edebilir [12]. UFGSI, FGSI'ye ilaveten yaş ve hastalık yaygınlığı kriterlerini de içermektedir. Bunlara göre yeni tanımlanan NFS skoru yaş>60 , kan üre nitrojen seviyesi>40 mg/dl, kırmızı hücre dağılım genişliği >%14.95, albümin düzeyi <20 mg/dl ve sepsis varlığı anlamlı ve bağımsız mortalite belirleyicileriydi. Özellikle NFS skoru>3 olanlarda mortalite oranının %50 olduğu bildirilmiştir [6]. Farklı bir çalışmada UFGSI≥9 olduğunda mortalitenin 13 kat arttığı ifade edilmiştir [14]. Literatürde FGSI skoru yüksek olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmekle birlikte[15], bu skorla mortalite arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır [16].

Çalışmamızda ROC analizinde FGSI, UFGSI ve NFS skorları için eğrinin altında kalan alan benzer bulunmuştur (p=0.000). Yine bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen skorlama modellerinin tamamında mortalite gelişen hastaların medyan skorları sağkalanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat, mortaliteyi öngörmede NFS skorunun içerdiği parametrelerin diğer skorlara göre daha az sayıda olması, basit ve daha uygulanabilir olması önemli avantajlarından. Bu durum özellikle birinci ve ikinci basamak tedavi merkezlerinde mevcut parametrelerle hastanın hızla değerlendirilip bir üst merkeze yönlendirilmesini kolaylaştırabilir.

Çalışmamızı sınırlandıran ana faktörlerin, retrospektif ve benzer çalışmalar da olduğu gibi hasta sayısının düşük olması söylenebilir.

Sonuç olarak literatürde FG şiddeti ve mortalitesini öngören birkaç skorlama sistemi mevcuttur. FG, ideal mortalite tahmin modeli olmayan, düşük insidans ve yüksek mortalite oranına sahip bir hastalıktır. İdeal bir skorlama sistemi; bu hastalığı daha iyi anlamak, beklenmedik mortalite durumlarında hataları tanımlayabilmek ve sağkalıma katkıda bulunabilmeyi amaçlamalıdır. Ancak, bu skorların daha geniş serilerle doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızda skorların mortaliteyi öngörü gücü yüksek olmakla birlikte, yakın dönemde tanımlanan NFS'nin basit, kolay değerlendirilen parametreler içeren bir skorlama sistemi olduğunu ve klinik pratikte mortaliteyi değerlendirmede oldukça faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Corman J, Moody J, Aronson W. Fournier's gangrene in a modern surgical setting: improved survival with aggressive management. *BJU international* 1999; 84: 85-88.
2. Paty R, Smith A. Gangrene and Fournier's gangrene. *The Urologic clinics of North America* 1992; 19: 149-62.
3. Luther Ward M, Eisenson D, Fils J-L. Fournier's gangrene of the penis in a 12-year-old patient secondary to phimosis. *Rhode Island Medical Journal* 2016; 99: 45.
4. Benjelloun EB, Souiki T, Yakla N et al. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. *World Journal of Emergency Surgery* 2013; 8: 13.
5. Morua AG, Lopez J, Garcia J, Montelongo RM, Guerra L. Fournier's gangrene: our experience in 5 years, bibliographic review and assessment of the Fournier's gangrene severity index. *Arch Esp Urol* 2009; 62: 532-40.
6. Erdoğan A, Aydoğan İ, Şenol K, Üçkan E, Ersöz Ş, Tez M. Simple scoring system for prediction of mortality in Fournier's gangrene. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2016; 42: 513-18.
7. Eke N. Fournier's gangrene: A review of 1726 cases. *British Journal of Surgery*. 2000; 87: 718-28.
8. Küçükdurmaz F. Fournier gangreninde mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi: 38 hastalık deneyimimiz. *Yeni Üroloji Dergisi* 2016; 12: 29-34.



9. Tarchouli M, Bounaim A, Essarghini M et al. Analysis of prognostic factors affecting mortality in Fournier's gangrene: A study of 72 cases. *Canadian Urological Association Journal* 2015; 9: 800.
10. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Klein MB, Wessells H. Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. *The Journal of urology* 2009; 182: 2742-47.
11. Yilmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, Ercan I, Vuruskan H, Oktay B. Fournier's gangrene: an analysis of 80 patients and a novel scoring system. *Techniques in coloproctology* 2010; 14: 217-23.
12. Laor E, Palmer LS, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *The Journal of urology* 1995; 154: 89-92.
13. Dahm P, Roland FH, Vaslef SN et al. Outcome analysis in patients with primary necrotizing fasciitis of the male genitalia. *Urology* 2000; 56: 31-35.
14. Yilmazlar T, Işık Ö, Öztürk E, Özer A, Gülcü B, Ercan İ. Fournier's gangrene: review of 120 patients and predictors of mortality. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014; 20: 333-37.
15. Erol B, Tuncel A, Hanci V et al. Fournier's gangrene: overview of prognostic factors and definition of new prognostic parameter. *Urology* 2010; 75: 1193-98.
16. Janane A, Hajji F, Ismail T et al. Hyperbaric oxygen therapy adjunctive to surgical debridement in management of Fournier's gangrene: Usefulness of a severity index score in predicting disease gravity and patient survival. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2011; 35: 332-38.

To cite this article: Öztürk R, Cesur S, Şimşek EM, Şen S, Sanal L. Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2019; 10: 235-241.

■ Orjinal Makale

Yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personellerinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin değerlendirilmesi

Assessment of knowledge levels of health care professionals working at intensive care units about infection control measures

Reyhan ÖZTÜRK¹ , Salih CESUR² , Esmâ Meltem ŞİMŞEK³ , Süha ŞEN⁴ , Laser SANAL⁵ 

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

⁴Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

⁵Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara/ TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmada Ankara ilinde dört eğitim ve araştırma hastanesinin yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin eğitim öncesi ve eğitim sonrasında değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Mart-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakımlarında çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden doktor ve hemşireler dahil edilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili on adet soruyu içeren bir anket formu çalışmaya katılmak isteyen sağlık personeline (doktor ve hemşire) uygulanmış, bir ay sonra enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin bir eğitim verildikten sonra aynı anket formu uygulanarak eğitim sonrasındaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya toplamda 164 sağlık çalışanı dahil edilmiştir.

Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki anket formuna verilen yanıtlar Excel programına girilmiş ve SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 veri analizi programı ile istatistiksel değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Eğitim öncesi başarı oranı %72 iken, eğitim sonrası başarı oranı %83'e yükseldi, doğru cevap sayısı eğitimden önce ortalama sekiz iken (1-10), eğitimden sonra dokuz (4-10) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.00$). Sağlık personelinin enfeksiyondan korunma önlemleri hakkındaki bilgisi eğitimden sonra anlamlı olarak artmıştır. Daha önceki meslek hayatında eğitim alanların bilgisi almayanlara oranla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Her iki cinste ve tüm yaş gruplarında eğitimle bilgi düzeyinin arttığı saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, sağlık personelinin sürekli hizmet içi eğitimlerle bilgilerinin yenilenmesi ve güncellenmesi, bunun yanı sıra eğitim öncesi ve sonrasında uygulanacak testlerle değerlendirilmesinin sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde yararlı olacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: hastane enfeksiyonları; anket; enfeksiyon kontrol önlemleri; eğitim

Sorumlu Yazar*: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Gönderim: 28.06.2017 Kabul: 08.09.2017

Doi: 10.18663/tjcl.323810

Abstract

Aim: The aim of this study is to assess knowledge levels of intensive care unit staff working at four training and research hospitals in Ankara about infection prevention measures before and after receiving training, and to determine the factors which will affect knowledge levels about infection prevention measures.

Material and Methods: Doctors and nurses who work at intensive care units in Ankara Numune Training and Research Hospital (TRH), Ankara TRH, Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health TRH and Ankara Turkey High Speciality TRH participated voluntarily in the study between March-April 2015. A questionnaire comprising ten questions about infection prevention measures was administered to healthcare professionals who volunteered to participate in the study (doctors and nurses), and then participants received a training regarding infection prevention measures, after the training, the same questionnaire was administered in order to evaluate the differences statistically. One hundred-sixty four health care workers were included in the study.

Answers given to the questionnaire items before and after the training were listed in Excel program and statistical analysis was carried out with SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences) data analysis program. Value of $p \leq 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: While the success rate was 72% before the training, it reached to 83% after the training, the average number of correct answers was eight before the training (1-10), after the training, the average number of correct answers was nine (4-10) and statistically significant difference was observed ($p=0.00$). Knowledge levels of health care professionals about infection prevention measures significantly increased after the training. Those who have received such training in their earlier professional life had statistically higher knowledge levels compared to those who have not received such training earlier in their career. It was observed that knowledge level increased through training in both genders and in every age group.

Conclusion: As a result of the renewal of knowledge with continuous training of health personnel and updating services as well as evaluating the training by using the tests before and after the training is an effective approach to the prevention of infections associated with healthcare associated infections.

Keywords: health-care associated infections; survey; infection control measures; training

Giriş

Sağlıkla ilişkili enfeksiyonlar (nozokomiyal enfeksiyonlar, hastane enfeksiyonları) tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Hastane enfeksiyonlarının kontrolünde en önemli bileşenlerden birisi sağlık personelinin hizmet içi eğitimidir [1].

Yoğun bakım üniteleri nozokomiyal enfeksiyonların en sık görüldüğü hastane birimleridir. Yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite, morbidite ve tedavi maliyeti oranları diğer kliniklere göre daha yüksektir. Bu nedenle tüm hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde yazılı bir enfeksiyon kontrol programı olmalıdır. Enfeksiyon kontrol programının en önemli bileşeni tüm sağlık personelinin belirli aralıklarla bu konuda eğitimidir [1]. Bu çalışmada Ankara ilindeki Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Ankara EAH, Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH ve Ankara Türkiye Yüksek İhtisas EAH' de yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyinin eğitim öncesi ve eğitim sonrasında değerlendirilmesi ve bilgi düzeylerini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Mart-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH), Ankara EAH, Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH ve Ankara Türkiye Yüksek İhtisas EAH

de yoğun bakımlarda çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık personeli (doktor ve hemşireler) dahil edilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ile ilgili on adet soruyu içeren bir anket formu çalışmaya katılmak isteyen sağlık personeline uygulanmış, bir ay sonra enfeksiyon kontrol önlemlerine ilişkin bir eğitim verildikten sonra aynı anket formu uygulanarak eğitim sonrasındaki değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya başlangıçta 272 yoğun bakım çalışanı katılmış ve bu personele on sorudan oluşan anket formu uygulanmıştır, ancak eğitim sonrası ankete katılmayan 108 kişi çalışma dışında bırakılarak hem eğitim öncesi hem de eğitim sonrası anketi cevaplandırılan toplam 164 sağlık çalışanı çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu anket çalışması için Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Ankara 1. Bölge Genel Sekreterliğinden resmi izin alınmıştır.

Eğitim konusu hastane enfeksiyonlarının önemi, el yıkama, standart önlemler (eldiven, maske ve önlük giyilmesi gereken durumlar vb) ve izolasyon önlemleri (temas, damlacık ve solunum) ve bu önlemlerin alınmasını gerektiren enfeksiyon hastalıklarından (örneğin MRSA enfeksiyonunda temas izolasyonu, grip enfeksiyonunda damlacık izolasyonu vb.) oluşmaktaydı. Eğitim aynı Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı tarafından, belirli günlerde 272 kişiye, 15-20 arası gruplar halinde, günde en fazla 1 saat olacak şekilde, toplam 18 saat süreyle verildi.

Tüm gruplarda eğitim öncesi çoktan seçmeli 10 sorudan oluşan

ön test (pretest) uygulandı. Daha sonra aynı eğitimi alan kişilere ön testteki sorular ile aynı olan eğitim sonrası (son test) soru anketi uygulandı. Eğitim öncesi test uygulanmayanlar veya eğitim sonrası teste katılmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmada kullanılan soru anketi eğitimlerde anlatılan hastane enfeksiyonları kontrolüne yönelik alınması gereken önlemleri (el yıkama, maske, önlük takılması ve izolasyon önlemlerini) içermektedir. (Ek 1. Anket soruları).

Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki anket formuna verilen yanıtlar Excel programına girildi ve SPSS 15.0 programı ile istatistiksel değerlendirmeler gerçekleştirildi. Eğitim öncesi ve eğitim sonrasındaki istatistiksel değerlendirmelerde sırasıyla; Npar test, Wilcoxon signed ranks test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis ve Chi-Square testleri uygulandı. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 164 sağlık çalışanının 14'ü (%8,5) doktor, 150 tanesi (%91,5) hemşire idi. Ankete katılanların yaş aralığı 20-47 ($29 \pm 6,4$) idi. Çalışmaya katılan gönüllülerin 130 (%79,3)'ü kadın, 34 (%20,7)'ü erkekti.

Eğitim sonundaki ankete katılım oranının düşüklüğünün nedenleri; çalışmaya katılanların iş yoğunluğu veya ankete katılım için isteksiz oluşu, başarısız olma korkusu vb. durumlardan kaynaklanabilir. Çalışmaya katılan sağlık personeline ait nitel değişkenler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan sağlık personelinde nitel değişkenlerin dağılımı

Değişkenler	Kategori	Sayı (%)
Yaş aralığı	20-30 yaş	88 (53,7)
	30-40	62 (36,6)
	40 yaş üzeri	14 (9,7)
Eğitim durumu	Lise	33 (20,1)
	2 yıllık üniversite	43 (26,2)
	4 yıllık üniversite	74 (45,1)
	6 yıllık üniversite	14 (8,5)
Daha önce hastane enfeksiyonları kontrolü eğitimi	Eğitim alanlar	146 (89,0)
	Eğitim almayanlar	18 (11,0)
İş memnuniyeti	İşinden memnun olanlar	119 (72,6)
	İşinden memnun olmayanlar	45 (27,4)
Meslekteki toplam çalışma süresi (yıl)	2 yıldan az	22 (13,4)
	2-5 yıl arası	42 (25,6)
	5-10 yıl arası	52 (31,7)
	10 yıl ve üzeri	48 (29,3)
Yoğun bakımda çalışma süresi	2 yıldan az	45 (27,4)
	2-5 yıl arası	72 (43,9)
	5 yıldan fazla	47 (28,7)

Çalışmamızda eğitim sonrasında doğru cevap verme oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p=0.00$) (Tablo 2).

Tablo 2. Sorularının Eğitim öncesi ve sonrası doğruluk yüzdeleri

	Eğitimden önce	Eğitimden sonra
Başarı Oranı Kötü (%70'in Altında Doğru Cevap)	%34,2	%16,4
Başarı Oranı orta (%70-80 doğru cevap)	%29,3	%27,5
Başarı Oranı iyi (%90-100 doğru cevap)	%36,6	%56,1

Başarı oranı daha önceden eğitim aldığını belirten grupta ($p=0.001$) ve işini severek yaptığını belirten grupta daha yüksek idi ($p=0.00$). Başarı ortalaması kadınlarda eğitim öncesi %89,2 iken, erkeklerde %56,5 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.011$). Eğitimden sonra kadınlarda doğru cevap sayısında yüzde değişim 11,1 lik bir değer olarak saptanırken, erkeklerde 20,0'lik bir yüzde değişim saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.015$).

Eğitimden önce yaşla birlikte doğru cevap sayısında artış mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.037$). Yaşla birlikte eğitim öncesi ve sonrasındaki yüzde değişim incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1.00$).

Eğitimden önce test başarısı açısından hemşire ve doktorlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Eğitime yanıt açısından da doktor ve hemşireler arasında eğitim öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.881$). Çalışma süresi ve yoğun bakımda çalışma süresinin eğitimden önce test başarısında anlamlı bir farka neden olmadığı, aynı şekilde çalışma süresi ve yoğun bakımda çalışma süresi açısından eğitim öncesi ve sonrası anlamlı bir olmadığı saptandı.

Eğitim düzeyine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında eğitimden alınan fayda açısından bir fark saptanmadı ($p=0.282$).

Tartışma

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar (eski adıyla hastane kaynaklı enfeksiyonlar) hala yoğun bakım ünitelerinde çok sık görülmekte ve bu ünitelerin en önemli problemi haline gelmektedir. Yine bu enfeksiyonların kritik hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı hastanede yatış süresi ve maliyeti de arttırdığı bilinmektedir [2].

Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar hasta güvenliği ile ilgili başlıca sorunlardandır. Birleşik Devletlerde hastane kaynaklı enfeksiyonlar ölüm nedenleri arasında 6. sırada gelmektedir ve her 100 kabulde 4,5 oranında görülmekte ve yaklaşık 99.000 ölümlle ilişkilidir [3]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon 1000 yoğun bakım ünitesi gününde 22,1 olarak saptanmıştır [4].



Yirmi üç ülkeden 66 hastanenin katıldığı bir çalışmada hastaneye yatan hastaların %7,1'inde hastane enfeksiyonu geliştiği saptanmış. Yoğun bakım ünitelerinde ise bu oran %28,1 şeklinde oldukça yüksek olduğu görülmüş [5].

Hastane enfeksiyonlarını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinin sağlık çalışanları tarafından çok iyi biliniyor ve uygulanıyor olması ve hizmetiçi eğitimlerle bu bilgilerin güncel tutulması gerekmektedir. Çalışmamızda katılımcıların %89'u daha önceden hastane enfeksiyonlarının kontrolü hakkında bir eğitim aldığını söylerken, %11'i konu ile ilgili daha önce herhangi bir eğitim almadığını ifade etti. Demirdal ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hemşirelerin %72'si, asistan doktorların ise %58,7'si hastane enfeksiyonlarının kontrolü hakkında eğitim aldığını ifade etmiştir [6]. Aynı çalışmada el yıkama konusunda eğitim ve bilgiyi hemşirelerin, en çok okuldan (%24,7) ve Enfeksiyon Kontrol Komitesinden (%14,7), asistan doktorların ise okuldan (%24) ve çalıştıkları birimden (%14,7) aldıklarını saptamışlar. Demir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, katılımcıların %80,4'ü el hijyeni konusunda eğitim aldığını belirtirken, %19,6'sının bu konuda eğitim almadığı görülmüştür. El yıkama konusunda, katılımcıların %59'u sağlık çalışanlarından (Enfeksiyon Kontrol Komitesi), %30'u Sağlık Bakanlığı internet sitesinden bilgi aldığını belirtmiştir [7].

Helder ve ark. [8], yaptıkları çalışmada eğitim programı ile sağlık çalışanlarının el hijyenine uyumlarının arttığını, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının azaldığını saptamışlardır. Pekuslu ve ark. izolasyon önlemlerine ilişkin eğitim alan doktor ve hemşirelerin uyumlarının daha iyi olduğunu belirlemişlerdir [9].

Ege üniversitesinde yapılan bir çalışmada 1286 temas (914 yüzeysel, 372 invaziv) değerlendirildiğinde, el hijyenine uyum %5,9 gibi düşük bir oranda saptanmıştır [10].

Sunduğumuz çalışmada eğitim öncesi başarı oranının (%72), eğitim sonrasında arttığı (%83) ve aradaki istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Wisniewski ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada enfeksiyon kontrolü konusundaki eğitim ve toplantıların doktorlarda ve yardımcı sağlık personelinde enfeksiyon kontrolü hakkındaki bilgileri anlamlı olarak arttırdığı saptanmış [11]. Sunduğumuz çalışmada da Wisniewski ve ark. çalışmasında olduğu gibi sağlık personelinde her iki cinste ve tüm yaş gruplarında eğitimle bilgi düzeyinin arttığı saptandı. Ancak, çalışmamızda daha önceki meslek hayatında eğitim alanların eğitim sonrası uygulanan testteki başarı oranı anlamlı oranda yüksekti.

İspanya'da iki pediatrik yoğun bakım ünitesinde çalışan sağlık personelinde yapılan çalışmada, 20 dakika süreyle uygulanan bir eğitim programının sağlık personelinin bilgi düzeyi ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu insidansının üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada sağlık çalışanlarının kateter ilişkili kan

dolaşımı enfeksiyonunun önlenmesi ile ilgili bilgileri, eğitim öncesi ve sonrası 12 soruyu içeren bir anketle değerlendirilmiş. Tüm sağlık çalışanlarına her bir yoğun bakım şiftinde 20 dakikalık bir program sunulmuştur. Sadece 20 dakikalık bir eğitimin yoğun bakım sağlık çalışanlarının kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ile ilgili bilgilerini anlamlı derecede düzelttiği fakat enfeksiyon insidansında azalmayı sağlamak için yeterli olmadığı saptanmıştır [12].

Adana'da Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi ile T.C. Sağlık Bakanlığı Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yaptığı bir çalışmada hemşirelerin hastane enfeksiyonları ile ilgili eğitim alma durumları incelendiğinde %63,3'ünün eğitim aldıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılan 210 hemşirenin verdikleri doğru cevap sayıları ile hastane enfeksiyonu konusunda eğitim alıp- almama durumları incelendiğinde; eğitim alan hemşirelerde doğru cevap verme oranı, eğitim almayanlardan anlamlı oranda yüksek saptanmıştır [13]. Sunduğumuz çalışmada da bu çalışmayla benzer şekilde daha önceki meslek hayatlarında eğitim alanların değerlendirme testinde doğru cevap verme oranı, eğitim almayanlara göre anlamlı oranda yüksekti. Ayrıca, çalışmamızda personelin sorulara doğru cevap verme oranının eğitimden sonra eğitime öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığını saptadık. Bu durum eğitimlerin belirli periyotlarla tekrarlanmasının son derece yararlı ve gerekliliği olduğunu göstermektedir.

Coopersmith ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada toplam 42 sağlık çalışanına kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının azaltılması ile ilgili verilen eğitim sonucunda; enfeksiyon oranının 1000 kateter gününde 11,8'den 3,7'ye gerilediği ve eğitim öncesi periyoda göre %66 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir [14].

Mc Alearney ve ark.'nın santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önleme metotları ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, başarıyı etkileyen faktörler eğitim, yönetim, veri ve uyum bulunmuş. Enfeksiyon kontrol çalışanlarının yeni bir perspektifle bakışının sağlanmasının başarıyı arttırdığı saptanmış [15].

Mısır'da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde çalışan 125 hemşirenin enfeksiyon kontrolü ile ilgili davranış biçimleri yapılan bir öntest anketle değerlendirilmiş. Daha sonra bu personele power point ve video sunumuyla bir eğitim verilmiş ve eğitim sonunda hemşirelerin enfeksiyon kontrolü ile ilgili bilgileri yeniden değerlendirilmiş. Hemşirelerin hastane enfeksiyonları ilgili bilgilerinin eğitim sonrası anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Yine enfeksiyon kontrol önlemlerinin kendilerini enfeksiyonun bulaşından önlediğine olan inançları %65,6 dan 79,2 ye yükseldiği saptanmış. Multidisipliner ve katılımcı eğitim modelleri ile enfeksiyon kontrol önlemlerinin öneminin çok daha iyi anlaşılabilir uygulanabileceği sonucuna varılmış [16].

Sunduğumuz çalışmada eğitimden önce yaşla birlikte doğru cevap sayısında artış mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi fakat çalışma süresinin enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yok idi. Çalışmamızın aksine Ho ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yaş grupları arasında el hijyeni konusundaki bilgi ve uyum arasında anlamlı bir fark saptanmazken, çalışma süresi arttıkça el hijyeni ile ilgili bilgi ve uyumda anlamlı bir artış saptanmıştır. Hemşirelerin el hijyenine uyum konusundaki bilgi ve uygulamalarının iyi olduğu, hemşirelerin çalışma yıllarının bu uyumu arttırdığı belirlenmiştir [17].

Gatell ve ark. yaptıkları çalışmada hemşirelerin ventilatör ilişkili pnömoni önleme metotları hakkındaki teorik bilgilerini ve pratik uygulamalarını bir eğitim öncesi ve sonrasında değerlendirmişler. Eğitim sonrası teorik bilgilerde, subglottik sekresyonların aspirasyonunun nasıl önleneceği ve oral hijyen hakkındaki bilgilerinde anlamlı bir artış saptanmış ve VIP insidansının eğitim sonrası anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (1000 ventilatör gününde 4,6 dan 3,1'e). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da eğitim sonrası doğru cevap sayısında anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada, katılımcıların %89,6'sı kateter aspirasyonundan önce ve sonra el yıkamanın gerekli ve önemli olduğunu bilmesine rağmen sadece %98'inin kateter takmadan önce ellerini yıkadığı, taktıktan sonra ise el yıkama oranının %34,1'e yükseldiği saptanmıştır. Araştırmacılar bilgide artmanın her zaman uyumda artışa neden olmadığı ifade etmişlerdir [17].

Lin ve ark. yaptıkları 133 katılımcının olduğu anket çalışmalarında, yoğun bakım lisansı olan ve kıdemli olan hemşirelerde VIP önleme konusunda daha bilgili olduklarını saptamışlardır [19]. Sunduğumuz çalışmada, bu çalışmanın aksine sağlık personelinde çalışma süresi ve öğrenim süreleri test başarıları açısından anlamlı bir farka neden olmadı.

Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi'nde yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir anket çalışmada büyük yaş grubundaki hemşireler küçük yaş grubundaki hemşirelere göre, eğitimlerin daha az etkin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hemşirelerin hizmet içi eğitimlerden beklentileri oldukça yüksek düzeyde olduğu da saptanmıştır [20].

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada üçüncü basamak yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerde ventilatör ilişkili pnömoniye önlemek için verilen uygulamalı bir eğitimden sonra, bilgi ve becerilerinin anlamlı derecede arttığı saptanmış [21].

İran'da 150 yoğun bakım hemşiresinin katıldığı bir çalışmada el hijyeni ve enfeksiyon kontrolü konusunda hemşirelerin iş deneyimleri ve önceki eğitimlerinin bilgilerini belirleyen en önemli faktör olduğu görülmüş. Yine bu çalışmadaki bulgular katılımcıların %68'inin el hijyeni konusunda sürekli eğitime ihtiyacı olduğu

saptanmış. Bu çalışmada katılımcıların %15,9'u daha önceden el hijyeni ile ilgili bir eğitime katılmadıklarını ifade etmişler [22].

Sodjj ve ark.'nın yaptığı 100 hemşirenin katıldığı ve 40 sorunun sorulduğu bir anket bir çalışmada enfeksiyon kontrol önlemleri hakkında hemşirelerin bilgi düzeylerinin %5'inde çok iyi (%90'ın üzerinde doğru cevap), %37'sinde iyi (%80-90 doğru cevap), %40'ında orta (%70-80 doğru cevap) ve %18'inde kötü (%70'in altında doğru cevap) olduğu saptanmış [23]. Sunduğumuz çalışmada, katılımcıların %34,2'sinin başarı oranı kötü, %29,3'ünün orta, %36,6'sının ise iyi olduğu saptandı. Başarı oranı daha önceden eğitim aldığını belirten grupta ve işini severek yaptığını belirten grupta daha yüksek idi. Çalışmamızda meslek grupları arasında enfeksiyon kontrol önlemleri hakkındaki bilgi düzeyleri açısından bir fark saptanmadı. Benzer şekilde Alkubati ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 40 doktor ve 60 hemşirenin katıldığı ve santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon önleme ile ilgili bilgilerinin ölçüldüğü bir çalışmada iki meslek grubunun bilgi düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [24].

Demir ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada genel olarak sorulara doğru cevap verme oranı açısından meslekler ve çalışılan birimler arasında fark saptanmamış fakat yeni mezunların daha fazla soruyu doğru cevapladığı gözlenmiştir [25].

İtalya'da Orsi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada enfeksiyon kontrol programının yoğun bakım çalışanlarına anlatıldıktan sonra hastane kaynaklı enfeksiyonların insidansında ve mortalitesinde azalma görüldüğü tespit edilmiş [26].

Diker çalışmasında hizmet içi eğitim alma durumları ile bilgi puanı arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir [27]. Sunduğumuz çalışmada Diker ve ark. [28] çalışmasının aksine daha önceden hizmet içi eğitim alanlarda başarı düzeyi daha yüksek saptandı.

Sunduğumuz çalışmada, sağlık personelinin enfeksiyondan korunma önlemleri hakkındaki bilgisi her iki cinsiyete ve tüm yaş gruplarında eğitimden sonra arttığı saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuç enfeksiyon kontrolüne yönelik hizmet içi eğitimin yararını ve gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç

Sağlık personeline sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar ve korunma yöntemleri hakkında belirli periyotlarla eğitimlerin verilmesi, eğitimlerin güncellenmesi, bunun yanı sıra eğitim öncesi ve sonrasında yapılacak testlerle verilen eğitimlerin değerlendirilmesinin yararlı olacağı görüşündeyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

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



Kaynaklar

1. Yüceer S, Demir SG. Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları. *Dicle Tıp Derg* 2009; 36: 226-32.
2. Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-duego MJ. Nosocomial infections in intensive care units. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2014; 32: 320-27.
3. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 13; 362: 1804-13.
4. Tükenmez Tigen E, Doğru A, Koltka EN, Ünlü C. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67: 5-8.
5. Zarb P, Coignard B, Griseviciene J et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. www.eurosurveillance.org.
6. Demirdal T, Uyar S, Demirtürk N. Bir üniversite hastanesinde çalışanlarda el yıkama uygulamalarının ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Derg* 2007; 8: 39-43.
7. Demir NA, Kölgelir S, Küçük A, Özçimen S, Sönmez B, Saltuk L. Sağlık çalışanlarının el hijyeni hakkındaki bilgi düzeyi ve el hijyenine uyumu. *Nobel Med* 2013; 9: 104-9.
8. Helder OK, Brug J, Looman CWN. The impact of an education program on hand hygiene compliance and nosocomial infection incidence in an urban neonatal intensive care unit: an Intervention Study with before and after Comparison. *International Journal of Nursing Studies* 2010; 47: 1245-52.
9. Pekuslu S, Demirci H, Taşçıoğlu S et al. Bir devlet hastanesinde çalışan hekim ve hemşirelerin izolasyon önlemlerine uyumlarının değerlendirilmesi. *Beylik U, Önder Ö, Güler H, Öztürk A. III. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi. Sözel Bildiriler Kitabı. Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 1. Basım. 2011; 51-62.*
10. Arda B, Şenol Ş, Taşbakan Mİ et al. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitelerinde el temizliği kurallarına uyumun değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Derg* 2005;5: 182-86.
11. Wisniewski MF, Kim S, Trick WE, Welbel SF, Weinstein RA. Effect of education on hand hygiene beliefs and practices: a 5-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 88-91.
12. Guembe M, Perez-Parra A, Gomez E et al. Impact on knowledge and practice of an intervention to control catheter infection in the ICU. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2799-808.
13. Aytaç N, Naharcı H, Öztunç G. Adana'da eğitim araştırma hastanelerinin yoğun bakım hemşirelerinde hastane enfeksiyonları bilgi düzeyi. *ADÜ Tıp Fakültesi Derg* 2008; 9: 9-15.
14. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream Infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 59-64.
15. Mc Alearney AS, Hefner JL. Facilitating central line-associated bloodstream infection prevention: a qualitative study comparing perspectives of infection control professionals and frontline staff. *Am J Infect Control* 2014; 42: 216-22.
16. Galal YS, Labib JR, Abouelhamd WA. Impact of an infection-control program on nurses' knowledge and attitude in pediatric intensive care units at Cairo University hospitals. *J Egypt Public Health Assoc* 2014; 89: 22-28.
17. Ho SE, Ho CC, Hng SH, Liu CY, Jaafar MZ, Lim B. Clin Ter. Nurses compliance to hand hygiene practice and knowledge at Klang Valley hospital. 2013; 164: 407-11.
18. Gatell MRJ, Roig MS, Vian OH et al. Assessment of a training programme for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *British Association of Critical Care Nurses* 2012; 17: 285-92.
19. Lin HL, Lai CC, Yang LY. Critical care nurses' knowledge of measures to prevent ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 2014; 42: 923-25.
20. Çelen Ö, Karaalp T, Kaya S, Demir C, Teke A, Akdeniz A. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde görev yapan hemşirelerin uygulanan hizmet içi eğitim programlarından beklentileri ve bu programlar ile ilgili düşünceleri. *Gülhane Tıp Derg* 2007; 49: 25-31.
21. Jansson MM, Ala-Kokko TI, Ohtonen PP, Merilainen MH, Syrjala HP, Kyngas HA. Human patient simulation education in the nursing management of patients requiring mechanical ventilation: a randomized, controlled trial. *Am J Infect Control* 2014; 42: 271-76.
22. Asadollahi M, Bostanabad MA, Jebraili M, Mahallei M, Rasooli AS, Abdolalipour M. Nurses' Knowledge Regarding Hand Hygiene and Its Individual and Organizational Predictors. *J Caring Sci* 2015; 4: 45-53.
23. Sodhi K, Shrivastava A, Arya M, Kumar M. Knowledge of infection control practices among intensive care nurses in a tertiary care hospital. *J Infect Public Health* 2013; 6: 269-75.
24. Alkubati SA, Ahmed NT, Mohamed ON, Fayed AM, Asfour HI. Health care workers' knowledge and practices regarding the prevention of central venous catheter-related infection. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 26-30.
25. Demir NA, Kölgelir S, Küçük A et al. AÇ. Sağlık çalışanlarının el hijyeni hakkındaki bilgi düzeyi ve el hijyenine uyumu. *Nobel Medicus* 2013; 9: 104-9
26. Orsi GB, Raponi M, Franchi C, Rocco M, Mancini C, Venditti M. Surveillance and infection control in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 321-25.
27. Diker S. Uşak il merkezindeki hastanelerde çalışan hemşirelerin hastane enfeksiyonlarına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, 2003.

Ek 1. Anket Formu

Adınız:

Cinsiyetiniz:

Yaşınız:

Göreviniz:

Öğrenim Durumunuz:

Kaç Yıldır Görev Yapıyorsunuz:

Ne Kadar Süredir Yoğun Bakımda Çalışıyorsunuz:

Daha Önce Enfeksiyon Kontrol Önlemleri İle İlgili Eğitim Aldınız mı?

İşinizi Severek Yapıyor Musunuz?

Yoğun Bakım Ünitesinde Çalışan Personelin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri Hakkındaki Bilgi Düzeyinin Ölçülmesi Anketi

Soru 1: Enfeksiyon Kontrol Önlemlerine Uyulmasının Ne Yararı Vardır?

- A. Hastalardan Bize Enfeksiyon Bulaşmasını Engeller
- B. Bizden Hastalara Enfeksiyon Bulaşmasını Engeller
- C. Hastalardan Diğer Hastalara Enfeksiyon Bulaşmasını Engeller
- D. Dirençli Mikroorganizmaların Yayılmasını Azaltır
- E. Hepsi

Soru 2: Aşağıdaki Enfeksiyon Etkenlerinden Hangisinde Temas İzolasyonu Gerekmez?

- A. Mrsa
- B. Acinetobacter
- C. Esbl Pozitif Klebsiella
- D. E. Coli
- E. P. Aeruginosa

Soru 3: Hangisi Damlacık Yoluyla Bulaşmaz?

- A. Vre
- B. Boğmaca
- C. İfluenza
- D. Kızamıkçık
- E. İnvaziv Neisseria Meningitidis Menenjiti

Soru 4: Hangisinde Solunum İzolasyonuna Gerek Yoktur?

- A. Esbl Pozitif E. Coli
- B. Tüberküloz
- C. Su Çiçeği
- D. Sars
- E. Kızamık

Soru 5: Damlacık Yoluyla Bulaş Ya Da Solunum Yolu İle Bulaş İle İlgili Hangisi Yanlıştır?

A. Damlacık Enfeksiyonu İle Temasta Bulaşmanın Olması İçin Yakın Temas Gereklidir (1 Metre Veya Daha Az)

B. Damlacık Yolu İle Bulaş Küçük Partiküllü Parçacıklar İle Olur.

C. Solunum İzolasyonu Gerektiren Hastalıklarda Partiküller Havada Asılı Kalır Ve Hava Akımıyla Uzaklara Yayılabilir.

D. Solunum Yolu İle Bulaşan Hastalıklarda Önlem Alınmazsa Aynı Odada Olmayan Hastalara Da Bulaş Olabilir.

E. Solunum Yolu İle Bulaş Küçük Partiküllü Parçacıklar İle Olur.

Soru 6: Temas İzolasyonunda Hangi Ekipmana İhtiyaç Yoktur?

- A. N95 Maske
- B. Eldiven
- C. Önlük
- D. El Antiseptiği
- E. Hastanın Kan Ya Da Vücut Sıvısı İhtimali Varsa Önlük

Soru 7: Eller Ne Zaman Yıkanmalıdır?

- a. Hasta ile temastan önce
- b. Hasta ile temastan sonra
- c. Hastaya yapılan girişimler sonunda
- d. Eldiven çıkardıktan sonra
- e. Hepsi

Soru 8: Hangisinde N 95 ya da FFP3 maske kullanmak gerekir?

- a. MRSA
- b. VRE
- c. Su çiçeği
- d. ESBL pozitif E. coli
- e. Acinetobacter

Soru 9: Negatif basınçlı oda hangi izolasyon yönteminde gerekir?

- a. Standart önlemler
- b. Temas izolasyonu
- c. Sıkı temas izolasyonu
- d. Solunum izolasyonu
- e. Damlacık izolasyonu.

Soru 10: Standart önlemler enfekte olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastalarda uygulanan kontrol önlemleridir. Aşağıdakilerden hangisi standart önlem değildir?

- a. Eldiven kullanılması
- b. El hijyenine uyulması
- c. N95 maske takılması
- d. Kan ya da vücut sıvılarının sıçraması ihtimali olan işlemlerde önlük, maske, yüz ve göz koruyucusu kullanılması
- e. Kontamine ekipman veya araçların uygun şekilde uzaklaştırılması

■ Orjinal Makale

Çocukluk çağı glob yaralanmalarının epidemiyolojisi

Epidemiology of childhood globe injuries

Tevfik OĞUREL¹, Reyhan OĞUREL², Zafer ONARAN¹, Nurgül ÖRNEK¹, Erhan YUMUŞAK¹, Yaşar ÖLMEZ

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Kliniği Merkezi, Kırıkkale/TÜRKİYE

²Reyhan Oğurel Göz Kliniği Merkezi Kırıkkale/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kliniğimize glob yaralanması nedeniyle başvuran çocukların epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile tedavi sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya 01.01.2014 ile 01.07.2017 tarihleri arasında glob yaralanması nedeniyle başvuran 0-16 yaş arası 57 hastanın 57 gözü dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, travma nedeni, travma şekli (açık/kapalı) ve yeri, uygulanan tedavi ve görme keskinlikleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 57 çocuğun 37'si (%64,9) erkek, 20'si (%35,1) kız çocuğuydu. Çocukların yaş ortalaması 7,63±4,27 yıl (1-16) idi. Çocuklar 0-5 yaş (bebek ve okul öncesi), 6-10 yaş (ilköğretim) ve 11-16 yaş (ortaöğretim) olmak üzere üç yaş grubuna ayrıldı. En fazla yaralanma vakası %42,1 (n=24) oranı ile 6-10 yaş grubundaki çocuklar arasında idi. Bunu 0-5 yaşları arasındaki (%33,3, n=19) ve 11-16 yaşları arasındaki (%24,6, n=14) çocuklar izledi. Tüm yaş grupları karşılaştırıldığında travmaya maruz kalan erkek sayısı kızlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,02). Hastaların 26'sı (%45,6) açık, 31'i (%54,4) kapalı glob yaralanması ile hastanemize başvurmuştu.

Sonuç: Çoğu göz yaralanması basit tedbirlerle önlenirken, travmaya maruz kalan çoğu çocuk psikososyal gelişimlerini ciddi şekilde engelleyebilecek görme bozukluğu yaşayabilmektedir. Basit, koruyucu tedbirler uygulandığı takdirde kazaların büyük bir kısmının önlenileceği bilinmelidir.

Anahtar kelimeler: glob yaralanması; perforasyon; görme bozukluğu

Sorumlu Yazar*: Tevfik Oğurel, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Kırıkkale/TÜRKİYE

E-posta: ogureltevfik@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-1184-8678

Gönderim: 02.10.2017 Kabul: 25.12.2017

Doi: 10.18663/tjcl.341335

Abstract

Aim: To evaluate the epidemiological, clinical features and treatment outcomes of children admitted to our clinic due to globe trauma.

Materials and Methods: This retrospective study included 57 eyes of 57 patients between 0-16 years of age who were presented to ophthalmology clinic of our hospital between 01.01.2014 and 01.07.2017. Patient data were identified by searching patient's examination files. Patient data extracted included age, sex, location and type of trauma (open/closed), visual acuity at the time of presentation and final was recorded using the Snellen's visual acuity chart. Details of slit lamp examination including fundus examination were noted.

Results: The study included 57 children, 37 (64,9%) boys and 20 (35,1%) girls. The mean age of the children was 7.63 ± 4.27 (1-16). Children were divided into three age groups: 0-5 years (infant and kinder garden), 6-10 years (primary school) and 11-16 years (middle school). The highest incidence of injuries was 42.1% (n = 24) among children in the 6-10 age group of them were followed up by children between 0-5 years (33,3%, n=19) and 11-16 years (24,6%, n=14). Compared to all age groups, the number of boys exposed to trauma was statistically significantly higher than girls (p = 0.02). The patients were admitted to our hospital, 26 (45.6%) open and 31 (54.4%) closed globe injuries.

Conclusion: Although most eye injuries can be prevented by simple measures, most children exposed to trauma suffer visual impairment that can seriously hamper their psychosocial development. If simple precautionary measures are applied, most of the accidents can be avoided.

Keywords: glob injuries; game accidents; perforation; impaired vision

Giriş

Glob yaralanması dünya çapında önemli bir sorundur ve ortaya çıkan göz ve görme bozukluğuna ek olarak hasta üzerinde psikolojik ve sosyolojik etkileri vardır. Dünyada göz travması nedeniyle yaklaşık 1,6 milyon insanda körlük, 2,3 milyon insanda iki taraflı görme azlığı ve 19 milyon insanda da tek taraflı görme kaybı mevcuttur [1,2]. Glob yaralanması tüm bedensel yaralanmaların %7'sini ve tüm göz hastalıklarının % 10-15'ini oluşturur [3].

Oküler travma, çocuklarda tek taraflı görme kaybının ve konjenital olmayan tek taraflı körlüğün önde gelen nedenlerindedir [4]. Pediatrik glob yaralanması ile ilgili nüfusa dayalı çalışmalar, çocuklarda görülen bu travmaların üçte ikisinin erkek çocuklarda ve evde gerçekleşen kapalı glob travması şeklinde olduğunu ortaya koymuştur [5,6]. Bununla birlikte ciddi görme bozukluğu esas olarak açık glob yaralanmalarından kaynaklanmaktadır [7]. Pediatrik gözler ambliyopiye eğilimli olduğundan pediatrik glob yaralanmalarının önemi artmaktadır.

Genel olarak erkeklerde göz yaralanmalarının kadınlara göre daha sık olduğu bildirilmektedir (5). Bu yaralanmaların yaşa özgü sıklığı ile ilgili çalışmaların sonuçları ise birbirinden farklıdır. Bazı çalışmalar daha ileri yaş çocuklarda ve bazıları

da daha düşük yaşlarda daha yüksek insidans bildirmişlerdir [6-8]. Brezilyalı çocuklar arasında yapılan bir araştırmada 0-5 yaş grubunun cinsiyete bakılmaksızın en riskli grup olduğu ve 5 yaşın üzerindeki çocuklarda ise göz yaralanmalarının erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiştir [9]. Türkiye'de ise düzenli bir kayıt ve arşivleme sistemi bulunmadığından çocuklarda görülen göz yaralanmalarının şiddetini, dağılımını, görsel, sosyal ve ekonomik etkilerini doğru bir şekilde değerlendirmek için mevcut veriler yeterli değildir.

Bu çalışmanın amacı, İç Anadolu Bölgesi'nde bulunan ve çevre iller için de 3. basamak sağlık hizmeti veren Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD'nda değerlendirilen 16 yaş ve altı çocuklarda göz yaralanmalarının 3,5 yıllık bir süre boyunca epidemiyolojisini tanımlamaktır. Yine bu çalışma, çocuklarda göz yaralanmalarının sıklığını ve nedenlerini ve bu yaralanmaların oluşumuyla ilişkili temel faktörleri incelemekte ve birincil önleme tedbirlerinin oluşturulması için özel öneriler sunmaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Bölümü'ne oküler travma nedeniyle başvuran 16 yaş ve altı 57 çocuk dahil edildi. Hasta bilgileri hasta dosyaları taranarak kaydedildi. Çıkarılan hasta verileri yaş, cinsiyet, travma türü

(keskin / künt), travmanın yeri ve şekli, travma anı ile hastaneye ulaştığı zaman arasında geçen süre, hangi gözde olduğu ve yapılan cerrahi müdahale şeklindeydi. Başvuru anında ve sütürler alındıktan sonra ki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği; Snellen'in görme keskinliği çizelgesi kullanılarak kaydedildi. Dilate fundus muayenelerini de kapsayan biyomikroskopik muayeneler ayrıntılı olarak not edildi. Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Ek cerrahi gerekip gerekmediği tıbbi ve cerrahi yükümler not edildi.

İstatistiksel incelemeler IBM SPSS statistics 20 kullanılarak yapıldı. Sıklık dağılımları yaralanma tipi ve nedeni için oluşturuldu. Nicel verilerin istatistiksel analizi tüm değişkenler için gerçekleştirildi. Frekans analizi ki-kare testi ile yapıldı. P-değeri 0.05 ve daha düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 57 çocuğun 57 gözü dahil edildi. Hastaların 37'si (%64,9) erkek, 20'si (%35,1) kız çocuğu, yaş ortalamaları ise $7,63 \pm 4,27$ yıl (1-16) idi. Çocuklar 0-5 yaş (bebek ve okul öncesi), 6-10 yaş (ilköğretim) ve 11-16 yaş (orta öğretim) olmak üzere üç yaş grubuna ayrıldı. En fazla yaralanma vakası % 42,1 (n=24) oranı ile 6-10 yaş grubundaki çocuklar arasında idi. Bunu 0-5 yaşları arasındaki (%33,3, n=19) ve 11-16 yaşları arasındaki (%24,6, n=14) çocuklar izledi (Tablo 1). Tüm yaş grupları karşılaştırıldığında travmaya maruz kalan erkek sayısı kızlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,02). Fakat yaş gruplarına göre cinsiyet karşılaştırması yapıldığında, 0-5 yaş aralığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,251). Çocukların 33'ünde (%57,9) sağ göz, 24'ünde (%42,1) sol göz etkilenmişti. Yaşa göre sağ göz yaralanması ile sol göz yaralanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,233).

Tablo 1: Göz travması geçiren çocukların demografik özellikleri

Karakteristik	Sayı(%)
Yaş	
0-5	19 (%33,3)
6-10	24 (%42,1)
11-16	14 (%24,6)
Cinsiyet	
Erkek	37 (%64,9)
Kız	20 (%35,1)
Yaralanma Şekli	
Açık	26 (%45,6)
Kapalı	31 (%54,4)

Travmanın oluşumu ile hastanemize başvuru arasında geçen süre ortalama $8,3 \pm 5,34$ saat (1-28 saat) olarak tespit edildi. Kapalı-açık glob yaralanması şeklinde bir gruplandırmaya gidildiğinde ise hastaların 26'sı (%45,6) açık, 31'i (%54,4) kapalı yaralanma ile hastanemize başvurmuştu. Kapalı glob yaralanmalarında neden daha çok oyuncaklar iken, açık glob yaralanmalarında ise kalem, makas, bıçak gibi kesici aletler ilk sırada yer alıyordu (Tablo 2).

Tablo 2: Travma nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Travma Nedeni/ Sayı(%)	Erkek	Kız	Toplam
Oyuncak	12 (%32,4)	8 (%40)	20 (%35,1)
Künt	7 (%18,9)	3 (%15)	10 (%17,5)
Delici-Kesici	9 (%24,3)	2 (%10)	11 (%19,3)
Kalem	7 (%18,9)	3 (%15)	10 (%17,5)
Kimyasal	1 (%2,7)	3 (%15)	4 (%7)
Trafik Kazası	1 (%2,7)	1 (%5)	2 (%3,5)
Toplam	37 (% 100)	20 (%100)	57 (%100)

Travmalar oluş yerlerine göre incelendiğinde; 0-5 yaş aralığında en fazla evde, 6-10 yaş aralığında ise daha çok okullarda gerçekleşen travmalardı. Kapalı glob yaralanmalarında daha çok periorbital ödem ve hifema gözlenirken açık glob yaralanmaları ise daha çok korneal kesikle sonuçlanan yaralanmalar tespit edildi. Açık glob yaralanması ile başvuran hastalarda etkilenen oküler dokular sırasıyla kornea (% 42,3, n=11), korneasklara (% 26,9, n=7) , sklera (% 19,3 n=5) ve limbus (%11,5, n=3) şeklindeydi. Bunlara en sık eşlik eden bulgular hifema (%46,1, n=12), katarakt (%11,5, n=3) ve retina dekolmanı (%7,6, n=2) idi. Tüm hastaların primer sütürasyonundan sonra katarakt ve retina dekolmanı gibi patolojisi olan hastalara ikinci bir seansta cerrahi müdahale yapıldı. Primer onarım sonrası ek cerrahi gerektiren hasta oranı %19,2 (n=5) idi.

Trafik kazası nedeniyle künt beyin travması ve sol maxiller kemik fraktürü bulunan 9 yaşındaki hasta dışında diğer tüm vakalar izole göz travması şeklindeydi.

Görmesi değerlendirilemeyen hastalar dışında hastaneye başvuru sırasında ortalama görme düzeyi $0,35 \pm 0,67$ snellen sırası iken tedavi sonrası 4.ay görme düzeyleri $0,76 \pm 0,25$ snellen sırası idi ve bu düzeyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark vardı (p<0,001). Hiçbir hastada endoftalmi görülmedi.

Tartışma

Genel olarak çocuklar olgunlaşmamış motor becerileri, riskleri değerlendirmeden yetişkin davranışlarını taklit etme eğilimleri

ve doğal merakları nedeniyle göz yaralanmalarına daha yatkındır. Çoğu göz yaralanması basit tedbirlerle önlenirken, travmaya maruz kalan çoğu çocuk psikososyal gelişimlerini ciddi şekilde engelleyebilecek görme bozukluğu yaşayabilmektedir. Çocuğa, aileye ve topluma ilişkin tüm duygusal, sosyal ve ekonomik maliyetle birlikte ömür boyu sınırlı bir görme ve hatta körlük ile karşı karşıya kalabilmektedirler.

Diğer araştırmalarda da bildirildiği gibi, bu çalışmada da erkeklerde göz travması sıklığı genel olarak kızlardan daha fazla sayıdadır [10-12]. Bu oran 11 ila 15 yaş arasındaki grupta neredeyse ikiye katlanmaktadır. Birçok kültürde olduğu gibi bizim toplumumuzda da erkek çocuklara genellikle kızlardan daha fazla özgürlük verilir ve dışarıda zaman geçirme oranı ve olanakları daha fazladır. Normal özelliklerinin bir parçası olarak daha rekabetçi ve agresif davranış sergilemelerine izin verilir ve hatta teşvik edilir. Özellikle okul çağındaki çocuklar daha çok sosyal çevreye maruz kalırlar ve fiziksel olarak daha aktif olma eğilimindedirler. Bununla birlikte akranları tarafından kabullenilmek için daha fazla risk alırlar. Bu durum oynamış oldukları oyun türlerine ve çatışan durumlara nasıl tepki verdiklerine de yansır.

Çocukluk çağında meydana gelen göz travmalarının etiolojisinde ev ortamının sıklıkla başı çektiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur [13,14]. Bizim çalışmamızda çalışma 1-5 yaş aralığında, göz travmalarının daha çok evlerde, 6-10 yaş aralığında ise daha çok okullarda yüksek bir sıklığa ulaştığını göstermektedir. Bundan dolayı ebeveynleri ve öğretmenleri kapsayan bir eğitime ve ev ile okul ortamlarını hedefleyen birincil koruma programlarına olan ihtiyacın önemi artmaktadır. Yetişkinlerin gözetimi kazaların önlenmesinde önemli bir faktördür ve dikkatli bir yetişkinin varlığı, çocuklarda göz yaralanmalarının önlenmesinde büyük önem taşımaktadır [9].

Yaralanma tipi, şiddeti ve başlangıç görme keskinliği nihai görsel sonuç için bilinen prognostik faktörlerdir. Dürük ve ark.'nın yaptığı çalışmada travma ile başvuran hastalarda ilk görme keskinliğinin düşük olmasının görsel prognozun daha kötü olmasına neden olduğu ifade edilmiştir [15]. Çoğu vaka kapalı glob yaralanması şeklinde olup çoğu hasta da herhangi ciddi bir görsel probleme neden olmaksızın nihai görsel sonuç elde edilebilmektedir. Bununla birlikte açık glob yaralanmaları ise görme azlığı, amliyopi hatta körlük gibi ciddi görsel sonuçlara yol açabilmektedir. Nitekim trafik kazası nedeniyle

glob yaralanması geçiren bir hastada nihai görme persepsiyon (-), projeksiyon (-) düzeyindeydi.

Göz yaralanmalarının görsel prognozu hızlı tetkik, teşhis ve tedavi sağlandığında da büyük ölçüde iyidir. Bununla birlikte sosyoekonomik, coğrafi ve kültürel faktörler gibi nedenlerle hastaların zamanında hastaneye-hekime ulaşamaması sonuç olarak görsel prognozu etkileyebilmekte ve endoftalmi riskini arttırmaktadır. Gül ve ark.'nın yaptığı çalışmada perforan göz yaralanmalarında endoftalmi gelişimi ile hastaneye başvuru süresi arasında pozitif korelasyon olduğu vurgulanmıştır [16]. Çalışmamızda travmanın oluşumu ile hastanemize başvuru arasında geçen ortalama süre $8,3 \pm 5,34$ saat (1-28 saat) idi ve hiçbir hastada endoftalmi gelimemişti. Bunun nedeninin nispeten hastaneye ulaşma süresinin düşük olmasında kaynaklandığını düşünmekteyiz. Oftalmolojik konsültasyondan önce genel hekimlerin uygun yönetimi de görsel prognozu iyileştirmede diğer önemli bir faktördür. Genel pratisyenler göz yaralanmalarının yeterli tıbbi yönetimini sağlamak, travmanın şiddetini tanımak ve hastaları mümkün olan en kısa sürede sevk etmek için eğitilmelidir.

Çevresel koşullar ülkemizde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada oküler travmayı etkileyen faktörlerin başında gelen çevre koşulları ve bununla ilişkili faktörler, birincil korunma ve kontrol önlemlerine açık bir ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır. Basit önleme tedbirleri uygulandığı takdirde, kazaların büyük kısmından kaçınılmış olabileceği aşikârdır. Oküler travma ve bunun sonuçlarını azaltmak için ebeveynlere, öğretmenlere ve çocuklara tehlikeli nesnelere ve oyuncaklar, tehlikeli aktiviteler, göz yaralanmalarının yıkıcı etkileri ve koruyucu önlemleri hedefleyen eğitimler verilmelidir. Evde ve okulda tehlikeli oyuncaklar ve mobilyalardan kaçınma, travma durumunda travmanın şiddetini azaltacak (sivri köşelere koruyucu yerleştirmek gibi) koruyucu tedbirler alma, ebeveynler ve öğretmenler tarafından oyun faaliyetlerinin yakından denetlenmesi gibi spesifik adımlar bu tür travmaların insidansını ve şiddetini azaltacaktır.

Emniyet kemeri tüm yolcular için kullanılmalı ve küçük çocukların arka koltuğa düzgün bir şekilde yerleştirilmiş ve ayarlanmış bir çocuk koltuğuna oturması sağlanmalıdır. Nitekim trafik kazası nedeniyle açık glob yaralanması geçiren hastamız da emniyet kemeri takmamıştı.

Göz hastalıkları uzmanları, çocuk doktorları, hemşireler ve



çocukların sağlık bakımı ile uğraşan diğer profesyoneller, göz güvenliği ile ilgili sorunlara karşı hastalar, aileler ve toplum içerisinde farkındalığın artırılmasında önemli bir rol üstlenmelidirler. Göz yaralanmalarının riskleri, özellikle gençler arasında yoğunlaşan bir halk sağlığı kampanyasında geniş kapsamlı olarak ele alınmalı ve sağlık ile ilgili mesleklerde çalışan profesyonellerin ilgisini çekmek için daha fazla çaba sarf edilmelidir.

Sonuç

Son olarak, göz yaralanmalarının kayıt altına alınmasının standartlaştırılması çok önemlidir. Standartlaştırılmış ve eksiksiz verilerin bulunmadığı durumlarda karşılaştırma yapmak, cerrahi prosedürleri ve tedavileri değerlendirmek veya bu önemli halk sağlığı sorununu kontrol altına almak olanaksızdır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Al-Mahdi HS, Bener A, Hashim SP. Clinical pattern of pediatric ocular trauma in fast developing country. *Int Emerg Nurs* 2011; 19:186-91.
2. Négrel AD, Thylefors B. The global impact of eye injuries. *Ophthalmic Epidemiol* 1998;5:143-69.
3. Acar U, Tok OY, Acar DE et al. A new ocular trauma score in pediatric penetrating eye injuries. *Eye (Lond)* 2011; 25:370-4.
4. Jandek C, Kellner U, Bornfeld N et al. Open globe injuries in children. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:420-26.
5. Armstrong GW, Kim JG, Linakis JG et al. Pediatric eye injuries presenting to United States emergency departments: 2001-2007. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 629-36.
6. Mac Ewen CJ, Baines PS, Desai P. Eye injuries in children: the current picture. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:933-36.
7. El-Sebaity DM, Soliman W, Soliman AM et al. Pediatric eye injuries in upper Egypt. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:1417-23.
8. Strahlman E, Elman M, Daub E et al. Cause of pediatric eye injuries: a population-based study. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 603- 606.
9. Moreira CA, Debert-Ribeiro M, Belfort R. Epidemiological study of eye injuries in Brazilian children. *Arch Ophthalmol*. 1988;106: 781-84.
10. Vasnaik A, Vasu U, Battu RR et al. Mechanical eye (globe) injuries in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39:5-10.
11. Ariturk N, Sahin M, Oge I, Erkan D, Sullu Y. The evaluation of ocular trauma in children between ages 0-12. *Turk J Pediatr* 1999; 41:43-52.
12. Al-Bdour MD, Azab MA. Childhood eye injuries in North Jordan. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 269- 273.
13. Kargı SH, Hoşal B, Saygı S, Gürsel E. Epidemiologic evaluation of eye traumas. *MN Oftalmoloji* 1998; 5: 385-89.
14. Lithander J, Al Kindi H, Tönjum AM. Loss of visual acuity due to eye injuries among 6292 school children in the Sultanate of Oman. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 697-9.
15. Dürük K, Budak K, Turaçlı E, Işıklıçelik Y, Çekiç O. Delici göz yaralanması (497 olgunun sonuçları). *T Oft Gaz* 1993; 23: 299- 303.
16. Gül A, Yaşar T, Çağlar Ç, Esmer O. Endophthalmitis rate after open-globe injuries in the area of the city of Van. *Turk J Ophthalmol* 2010; 40: 359-62.

■ Orjinal Makale

Çocuk ve adölesanlarda vücut kitle indeksi ortalama trombosit hacmini etkiler mi?

Does body mass index affect mean platelet volume in childhood and adolescence?

Neslihan KARAKURT¹ , Havva Nur PELTEK KENDİRCİ² 

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Samsun/TÜRKİYE

²Hitit Üniversitesi Hastanesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Çorum/TÜRKİYE

Öz

Amaç: Çocukluk çağındaki obezite ile ortalama platelet volümünün (MPV) ilişkisini araştıran çalışmalar daha çok adölesan dönemi içermektedir. Daha küçük yaştaki çocuklardaki obezitenin MPV'ye etkisi ve yaşa göre zayıf hastalarda MPV değişiklikleri tanımlanmamıştır.

Bu çalışmanın birinci sonlanım noktası obez, yaşa göre normal ve düşük VKİ'ne sahip çocuk ve adölesanlarda MPV değerlerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Üç yıllık hastane verilerinden yararlanılarak çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Hastalar vücut kitle indekslerine göre obes, normal ve zayıf olarak gruplara ayrıldı. Grupların MPV değerleri kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan 261 çocuğun yaş ortalamaları 11,2± 3,7 (min:1,0, max:17,8) olup %37,9'u (n=99) obez, %27,6'sı (n=72) yaşa göre zayıf, %34,5'i (n=90) ise normal ağırlıkta (kontrol grubu) bulundu. Tüm hastaların hemogloblin ve MPV değerleri normal aralıkta olup obez ve kontrol gruplarında yaşa göre zayıf gruba göre yüksek bulundu. Ayrıca insülin direnci olan/ olmayanlar arasında da MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda literatürden farklı olarak MPV değerinin zayıf çocuklarda normal kiloda ve obez olanlara göre düşük, ancak hepsinde de normal aralıkta olduğunu saptadık. İnsülin direncinin MPV değerlerine etkisi olmadığını gösterdik. MPV değerlerinin klinik uygulamalarda yeri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: çocuk, adölesan, vücut kitle indeksi, MPV, insülin direnci, hepatosteatoz

Sorumlu Yazar*: Neslihan Karakurt, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Samsun/TÜRKİYE

E-posta: neslihan.karakurt@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5487-9785

Gönderim: 05.02.2019 Kabul: 22.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.522291

Abstract

Aim: Studies concerning relationship between obesity in childhood and mean platelet volume (MPV) are limited to adolescence period. Affect of obesity on MPV in younger children and changes in MPV levels in underweight has not been established. We aimed to evaluate MPV levels in obese, normal weight and underweight children (according to body mass index).

Material and Methods: Three year-old period of medical records of patients attending pediatric endocrinology are examined retrospectively. Patients are categorized as obese, normal and underweight for age, according to body mass indexes. MPV levels are compared between groups.

Results: 261 children were included in study. The mean age was 11.2 ± 3.7 (min:1.0, max:17.8). 37.9% of children (n=99) were obese, 27.6% of children (n=72) were underweight according to age and 34.5% of children (n=90, control group) were normal. The hemoglobin level and MPV was within normal range in all children; however they were higher in obese and control group when compared with underweight group. The statistical difference was detected for MPV among those with and without insulin resistance.

Conclusion: We detected that MPV levels were low in underweight children when compared with obese and normal weight group, which was not compatible with literature. However all levels were within normal limits. We established that insulin resistance does not affect MPV levels. More studies are needed concerning the use of MPV level in clinical practise.

Key words: pediatrics, adolescence, body mass index, MPV, insulin resistance, hepatosteosis

Giriş

Ortalama trombosit volümü (MPV), dolaşımdaki plateletlerin ortalama büyüklüğünü gösteren bir parametredir ve femtolitre (fl) olarak ifade edilir. Özellikle trombositopeni durumlarında MPV hastalık tanısı ile ilgili yol gösterici olabilir. Genç trombositler daha iri olup MPV değerini yükseltirler ve trombositopenik hastada kemik iliğinin çalıştığını gösterirler. Trombositopenik bireyde düşük MPV değeri ise kemik iliği süpresyonunu işaret ediyor olabilir. Trombosit fonksiyonları, büyüklükleri ile korele olabilir; çünkü iri plateletler daha aktiftir, daha çok sekretuar granül içerirler ve agregasyonda önemli olan tromboksan A2'yi daha çok üretirler [1]. Birçok klinisyen hemogram yorumlanmasında MPV değerlerini dikkate almamaktadır. Ancak güncel literatür incelendiğinde MPV değerinin sepsis, inflamatuvar durumlar, kardiyovasküler hastalık riski, venöz tromboembolizm ve diabet gibi bazı hastalıklarda tanısız faydası olabileceği belirtilmektedir [2-5].

Obez adölesanlarda MPV değerinin obez olmayanlara göre yükseldiği birkaç çalışmada gösterilmiştir [6-8]. Çocukluk çağındaki çalışmalar daha çok adölesan dönemi içermektedir. Daha küçük yaştaki çocuklardaki obezitenin MPV değerine etkisi yeni bir araştırma konusudur. Ayrıca yaşa göre düşük vücut kitle indeksi (VKİ) olan hastalarda MPV değişiklikleri tanımlanmamıştır.

Bu çalışmanın birinci sonlanım noktası obez, yaşa göre normal ve düşük VKİ'ne sahip çocuk ve adölesanlarda MPV değerlerinin incelenmesi, VKİ ile MPV değerleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. İkinci sonlanım noktası ise obez hastalarda insulin direnci ve hepatosteatoz varlığına göre MPV değerlerinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Retrospektif olarak Ağustos 2012-Nisan 2015 tarihleri arasında Edirne Devlet Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hastaların dosyaları incelendi. Hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı otomatik kan sayımı olan hastalar randomize olarak çalışmaya dahil edildi. Bilinen bir hastalığı olan, enfeksiyonu olan veya ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta verilerinden VKİ, vücut ağırlığı/ boy²(kg/ m²) olarak hesaplandı. Pubertal gelişim evresi fizik muayene bilgilerinden edinilen bilgiye göre Tanner evrelemesine göre yapıldı [9-10]. İnsülin direnci literatüre dayanarak hesaplandı [11]. Obez hastalarda abdominal ultrasonografi yapılmış olanlarda hepatosteatoz olup olmadığı kaydedildi. Hastalar VKİ'ye göre üç gruba ayrıldı:

1. Grup (obez grup): VKİ > +2SD
2. Grup (yaşa göre zayıf grup): (VKİ < -2SD)
3. Grup (kontrol grubu= yaşa göre normal grup): VKİ -2SD ile +2SD olanlar

Grupların demografik özellikleri ve MPV değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca obez grup kendi içinde insulin direnci ve hepatosteatoz varlığına göre alt gruplara bölünerek birbiriyle aynı parametreler açısından karşılaştırıldı.

Bu çalışma etik komite tarafından onaylanmış ve çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS version 17 kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılıma uyduğu için, ortalama±2SD kullanıldı.

Gruplar ölçümsel değerler için parametrik testler (Student T test, One Way ANOVA) ile karşılaştırıldı. Çoklu varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildiğinde post hoc testler (Tukey düzeltmeli One Way ANOVA) kullanıldı. Ordinal veriler ise Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya 261 çocuk dahil edildi. Yaş ortalamaları $11,2 \pm 3,7$ (min:1,0, max:17,8) olan çocukların %57,1'i (n=149) kız, %42,9'u (n=112) erkek olduğu; %33,7'sinin prepubertal (n=88), %66,3'ü (n=173) pubertal dönemde olduğu saptandı. Çalışmaya dahil olan çocukların %37,9'u (n=99) obez, %27,6'sı (n=72) yaşa göre zayıf, %34,5'i (n=90) ise normal ağırlıkta (kontrol grubu) bulundu (Tablo 1). Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve pubertal durum açısından farklılık saptanmazken; vücut ağırlığı, boy-SD ve VKİ değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Tüm hastaların hemoglobin (>11 g/dl) ve MPV (7-11 fl) değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Ancak grupların ortalama hemoglobin ve MPV değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (her iki parametre için $p < 0,001$). Farklılığı yaratan grup için ileri inceleme yapıldığında obez ve kontrol gruplarının ortalama hemoglobin ve MPV değerlerinin yaşa göre zayıf gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ancak obez ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 1). MPV ile VKİ arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,001$, $r = 0,313$).

Tablo 1. Hastaların tümünde ve >11 yaş olanlarda vücut kitle indeksine göre obez, normal ve zayıf olanlarda demografik özellik ve bazı hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

		Obez grup (n=99)(a)	Yaşa göre zayıf grup (n=72) (b)	Kontrol grubu (n=90) (c)	p
Yaş		$11,3 \pm 3,3$ (5,0-17)	$11,3 \pm 4,6$ (1,0-17,8)	$11,2 \pm 3,5$ (5,0-17,9)	$>0,05$
Cinsiyet	Kız	55 (%56)	39 (%54)	48 (%53)	$>0,05$
	Erkek	44 (%44)	33 (%46)	42 (%47)	
Pubertal durum	Prepubertal	29 (%29)	21 (%29)	30 (%33)	$>0,05$
	Pubertal	70 (%71)	51 (%71)	60 (%67)	
Vücut ağırlığı		70 ± 25 (26-156)	29 ± 12 (7-55)	39 ± 16 (16-84)	$<0,001$ a>b, a>c, c>b
Boy		150 ± 17 (111-183)	140 ± 27 (74-184)	143 ± 19 (104-179)	0,002 a>b, a>c
Boy-SD		$0,9 \pm 1,1$ (-1,4-3,1)	$-0,7 \pm 1,1$ (-3,0-1,6)	$-1,2 \pm 1,1$ (-2,0-2,0)	$<0,001$ a>b, a>c, b>c
Vücut Kitle indeksi		30 ± 5 (21-48)	14 ± 2 (11-19)	18 ± 4 (13-29)	$<0,001$ a>b, a>c, c>b
Hemoglobin (g/dl)		$13,6 \pm 1,0$ (10-17)	$12,8 \pm 1$ (11-16)	$13,2 \pm 1,1$ (11-17)	$<0,001$ a>b, c>b
MCV (fl)		$83,6 \pm 6$ (58-98)	83 ± 5 (72-92)	84 ± 6 (60-103)	$>0,05$
MPV (fl)		$9,3 \pm 1,1$ (6,3-11,9)	$8,3 \pm 1,1$ (6,1-11,7)	$8,9 \pm 1,0$ (6,0-10,7)	$<0,001$ a>b, c>b
PDW		$15,5 \pm 0,6$ (13,0-18,2)	$15,8 \pm 2,0$ (10,0-21,2)	$15,6 \pm 1,2$ (10,8-21,0)	$>0,05$
Platelet		345 ± 75 (200-650)	310 ± 100 (175-590)	320 ± 70 (210-700)	$>0,05$
>11 yaş	Hemoglobin (g/dl)	$13,7 \pm 1,2$ (10,2-16,8)	$13,0 \pm 1,0$ (10,8-16,1)	$13,4 \pm 1,2$ (11,1-16,9)	$P = 0,007$ a>b
	MCV (fl)	$9,4 \pm 1,1$ (7,5-12,0)	$8,5 \pm 1,0$ (6,8-11,0)	$9,1 \pm 1,0$ (6,8-10,7)	$p < 0,001$ a>b, c>b

Sadece >11 yaş olan hastaların (n=150) MPV değerleri karşılaştırıldığında da yaşa göre zayıf olanlarda kontrol ve obez

gruba göre MPV değerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p < 0,001$) ancak obez ve kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. Benzer şekilde gruplar arasında hemoglobin değeri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ve bu farkın obez hastalarda ortalama hemoglobin değerinin yaşa göre zayıf olanlardan yüksek olmasına bağlı olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Obez hastalar kendi içinde insulin direnci olmayanlar (n=28) ve olanlar (n=62) olarak iki gruba bölündüğünde, her iki grup arasında ortalama yaş (sırasıyla $9,9 \pm 3,4$ ve $12,4 \pm 2,8$) ve VKİ (sırasıyla $27,4 \pm 4,8$ ve $31,2 \pm 5,0$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (her iki durum için $p < 0,001$) hemoglobin, trombosit sayısı, MPV değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Obez hastalar içinde hepatosteatoz olmayanlar (n=66) ile olanlar (n=31) karşılaştırıldığında, ortalama VKİ hepatosteatoz olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $28,1 \pm 4,4$ ve $33,2 \pm 5,4$) ($p < 0,001$). Ancak iki grup arasında ortalama hemoglobin, MPV, platelet değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tartışma

Bu çalışmada sayı, yaş ve cinsiyetleri birbirine yakın obez, normal(kontrol) ve yaşa göre zayıf hastalar MPV değerleri açısından karşılaştırılmış ve ortalama MPV değerleri obez ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı çıkmamıştır. Ancak yaşa göre zayıf çocuklarda obez ve kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Literatürde yaşa göre zayıf bireylerde MPV değerleriyle ilgili bir veriye rastlanmamıştır. Ancak Oświęcimska ve ark. [12] anoreksiya nevroza tanısı olan adölesan kızlarda MPV değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını belirtmişlerdir. Özkan ve ark. [6] obez 60 adölesan ve sağlıklı 48 adölesanın MPV değerlerini karşılaştırmış ve obez olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Benzer şekilde Arslan ve ark. [8] çalışmasında da obez adölesanlarda (n=62) ortalama MPV değerlerinin sağlıklı kontrol (n=23) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızı oluşturan çocuk hastaların %44'ü <11 yaşta olup bu yaşta çocuklardaki obezitenin laboratuvar yansımasının adölesan gruba göre farklı olabileceğini düşündük. Obezite süresinin uzaması ilerleyici organ hasarı ile ilişkili olabilir. Her ne kadar çalışmamıza dahil olan hastaların uzun dönem takip verileri mevcut olmasa da, obezite eksojen kaynaklıydı ve yaş arttıkça obesite süresinin artmış olabileceği düşünüldü. MPV değerlerindeki değişikliklerin kronik süreçte olabileceği düşünüldü. Bu bakış

açısıyla sadece adölesan dönemdeki çocukların ortalama MPV değerleri karşılaştırıldı. İlginç olarak adölesan çocuklarda da MPV değerinin kontrol ile obez grup arasında farklı olmadığı, ancak zayıf bireylerde daha düşük olduğu gösterildi.

Çalışmamızda obez hastalar içinde insülin direnci olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında MPV değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Venkatesh ve ark. [3] yaptıkları çalışmada tip 1 diyabet mellitus tanısı olan (n=130) pediatrik hastaların MPV değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna (n=130) göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca glisemik kontrolü iyi olmayan bireylerin de MPV değerlerinin iyi olanlardan yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Arslan ve ark. [8] obez adölesanlarda artan hepatosteatoz ile MPV değerinin arttığını göstermişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda hepatosteatoz ile MPV değerleri arasında ilişki kurulamadı.

Vücut metabolizması ve homeostaz bir bütündür ve birçok şeyden etkilenebilir. Benzer şekilde hemogram için kan alınma tekniği, alınan numunenin laboratuara ulaşım süresi, hemogram cihazlarının kalibrasyonu gibi parametreler de MPV değerlerinde farklılığa neden olabilmektedir. Bu çalışmanın zayıf noktası bu parametrelerin standardize edilememiş olması olabilir. Ayrıca hemogram ile eş zamanlı periferik kan yaymasında plateletlerin değerlendirilmesi de sonuçların daha güvenilir olmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç

Çalışmamızda literatürden farklı olarak MPV değerinin zayıf çocuklarda normal kiloda ve obez olanlara göre düşük, ancak hepsinde de normal aralıkta olduğunu saptadık. İnsülin direncinin ve hepatosteatozun MPV değerlerine etkisi olmadığını gösterdik. MPV değerlerinin klinik uygulamalarda yeri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynaklar

1. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982; 50: 509-19.
2. Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148-56.

3. Venkatesh V, Kumar R, Varma DK, Bhatia P, Yadav J, Dayal D. Changes in platelet morphology indices in relation to duration of disease and glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 833-38.
4. Dursun A, Ozsoylu S, Akyildiz BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. *ak J Med Sci* 2018; 34: 918-22.
5. Çelik SF, Çelik E. The neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be associated with severity of valvular involvement in patients with acute rheumatic carditis. *Cardiovasc J Afr* 2018; 23; 29: 296-300.
6. Özkan EA, Khosroshahi HE, Serin Hİ et al. The evaluation of carotid intima-media thickness and mean platelet volume values and correlation with cardiac functions in obese children. *Int J Clin Exp Med* 2015; 15; 8: 22557-63
7. Arslan N, Makay B, Hızlı S et al. Assessment of atherosclerosis in obese adolescents: positive correlation of mean platelet volume and carotid intima media thickness. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 963-68.
8. Arslan N, Makay B. Mean platelet volume in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 807-13.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
11. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2: 100-6.
12. Oświęcimska J, Malczyk Ż, Szymłak A, et al. Changes in Platelet Count and Size Indices in Adolescent Patients With Anorexia Nervosa. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 562-566.

■ Derleme

Bruksizm teşhis ve tedavisi üzerine güncel yaklaşımlar: Derleme*Current approaches to diagnosis and treatment of bruxism: A review*Merve Erdoğan ÖZGÜR* , Özge ARİFAĞAOĞLU , Didem KARABEKMEZ 

Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz

Bruksizm; genel kabul gören haliyle dişlerin okluzal yüzeyleri arasında non-fonksiyonel ve sürekli, kuvvetli temas olarak tanımlanır; çiğneme sisteminin non-fonksiyonel hareketleri esnasındaki istemsiz, aşırı gıcırdatma (grinding), dişlerin sıkılması (clenching), veya sürtünmesidir (rubbing). Hayatı tehdit edici bir rahatsızlık olmamasına karşın, insan yaşamının kalitesini dental problemler ve orofasiyal bölgedeki ağrı ile etkileyebilir. Günümüzde bruksizmin altında yatan nörokimyasal mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, stres ve kişilik özellikleri gibi psikososyal faktörlerin de bruksizm etiolojisinde önemli olduğu bildirilmiştir. Diş gıcırdatma periyodları kısa aralıklarda olmasına rağmen çiğneme sisteminde ciddi problemlere neden olabilmektedir. Bruksizm sonucu temporomandibular rahatsızlıklar, baş ağrısı, dişlerde aşınma, hassasiyet ve mobilite gibi problemler görülebilmektedir. Yıllar içinde bruksizmi durdurmak için protetik tedavilerde dahil olmak üzere birçok tedavi yöntemi denenmiştir ancak bruksizmi daimi olarak elimine eden bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Her ne kadar oklüzal ısıрма plakları ile bruksizmin zararlı etkileri önlenirse de etkinliğinin net olarak gösterildiği kanıta dayalı çalışmalar bulunmamaktadır ve oklüzal tedavi bitirildiğinde uzun dönemde bruksizm tekrarlayabilir. Bu derlemede bruksizmin oluş nedenleri ve güncel tedavi yaklaşımları literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bruksizm; etyoloji; teşhis; tedavi**Abstract**

The most common tooth-to-tooth habits are clenching and grinding, i.e. bruxism. Bruxism is mainly associated with rhythmic masticator muscle activity characterized by repetitive jaw muscle contractions. Although it is not a life-threatening condition, it can affect the quality of human life with dental problems and pain in the orofacial region. The neurochemical mechanisms underlying sleep bruxism are little understood at present. Besides, it has been stated that the psychosocial factors like stress and personality is important in the aetiology of bruxism. Although intermittent clenching and grinding are extremely common, they usually pose no serious consequences for the oral structures. Sequelae of bruxism that have been proposed include tooth wear, signs and symptoms of temporomandibular disorders, headaches, toothache, mobile teeth. Currently, nospecific treatment exists that can stop sleep bruxism even though many methods, including prosthetic treatment, have been tried over the years. Currently there is no known treatment method for permanently eliminating bruxism. Although occlusal appliances guard against the harmful effects, they do not cure a patient of bruxing. In most instances when long-term occlusal appliance therapy is terminated, the bruxism returns. In this review article, its etiology and current treatment methods are discussed with the light of previous literature.

Keywords: Bruxism; etiology; diagnosis; treatment

Sorumlu Yazar*: Merve Erdoğan ÖZGÜR, Başkent Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: merveerdog@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-3684-5537

Gönderim: 02.02.2019 kabul: 06.02.2019

Doi: 10.18663/tjcl.521237

Giriş

Parafonksiyon; çiğneme sisteminin fonksiyonel olmayan tüm hareketlerini tanımlamaktadır. Parafonksiyonel hareketlerin en sık gözlenen bruksizm olarak adlandırılan diş sıkma ve diş gıcırdatmadır. Diğer oral parafonksiyonlar yanak, dudak, dil ısırma, dil itme, tırnak yeme, kalem veya benzeri bir cismin ağızda tutulması vb. olarak sayılabilir. Parafonksiyonel aktivitelerin başlıcası bruksizmdir, bu nedenle parafonksiyonel aktivitelerle ilgili çalışmaların önemli bir kısmı bruksizm üzerinde yoğunlaşmıştır [1,2,3,4].

Bruksizm, stomatognatik sistem için en zararlı olan parafonksiyonel aktivitelerden biridir [5]. Çiğneme sisteminin normal olmayan bir aktivitesi olduğu halde, bazı vakalarda hiç klinik belirti vermeyebilir [6,7]. Hayatı tehdit edici bir rahatsızlık olmamasına rağmen dental problemler ve orofasiyal bölgedeki ağrı ile insan yaşamının kalitesini etkileyebilir. Kraniofasiyal ağrı ve temporomandibular rahatsızlık gelişmesinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Parafonksiyonel hareketler bağlamında belirttiğimiz gibi şiddetli bruksizm, normal çiğneme kuvvetlerinin süresini dakikalardan saatlere kadar arttırır, kuvvetin yönünü vertikalden çok laterale yönlendirir, normalin 4-3 katı kuvvet ortaya çıkarır ve baskı yerine makaslama kuvvetlerine neden olur [8]. Dişlerde ağrı ve ses olmaksızın ortaya çıkabildiği için hasta farkına varmadan ilerleyebilir, şiddetini artırabilir. Bu nedenle bruksizm belirtilerinin değerlendirilmesinde; hastada ağrı şikayeti olmasa bile, ağız muayenesi sırasında diş aşınmaları ve orofasiyal dokuların kas tonusları dikkate alınmalıdır [7].

Diş sıkma ya da gıcırdatma esnasında diş üzerine 1,5 saniyelik bir zaman diliminde 6 kg üzerinde bir yüklemenin olabileceği bildirilmiştir.[5] Normal fonksiyonel streslerden daha fazla olan bu yükleme; periodontal ligamentlerin harabiyetine ve alveol kemik distorsiyonlarına yol açabilir ki, dokuların tamir yeteneği bu tahribatı karşılayamaz [9]. Bruksizm birincil (idiyopatik) ve ikincil (iatrojenik) formlarda sınıflandırılmıştır. Tıbbi bir nedeni yoksa bruksizmin birincil formu gün içinde diş sıkma (clenching) ve uyku bruksizmini (UB) kapsar. Bruksizmin ikincil formları nörolojik, psikiyatrik veya uyku bozuklukları veya ilaç etkileri ile ilişkilidir [10].

Bruksizmin Etiyolojisi

Yetişkinlerde Bruksizm Etiyolojisi

Günümüzde fonksiyonel aktivitelerin periferik seviyede kontrol edilmekte olduğu, parafonksiyonel aktivitelerin ise santral sinir sistemi tarafından başlatılıp regüle edildiği

belirtilmekte ve bruksizmin santral sinir sistemi merkezli olduğu düşünülmektedir [1]. Bruksizmin etiolojisinde dental, sistemik ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı belirlenmiş olmakla beraber bu faktörlerin hangisinin baskın olduğu halen tartışma konusudur [8]. Multifaktöriyel olduğu iddia edilmektedir [9].

Etiyolojisine göre sınıflandırma yapıldığında;

• Primer, esansiyel veya idiopatik bruksizm: görünür bir nedene dayanmayan

• Sekonder bruksizm: hastalıklara sekonder olarak ortaya çıkan (koma, icterus, serebral palsi), tıbbi ürünler (antipiskotik, kardiyookatif ilaçlar), uyuşturucu maddeler (amfetamin, ekstazi, kokain) [11]

Başlangıçta, malokluzyon ve okluzal çatışmalar gibi periferik (morfolojik) faktörler sorumlu tutulmuştur. Ancak çalışmalarda uyku bruksizminin okluzal çatışmaları olan ve olmayan hastalarda prevalansının yakın olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda okluzyonun tedavisiyle de prevalans azaltılamamıştır. Aynı zamanda uyku bruksizmin anatomik-yapısal faktörlerle arasında bir korelasyon tespit edilememiştir.

Bruksizmin Klinik Formları

Günümüzde kabul edilen sınıflamaya göre ise iki tip bruksizm olduğu belirtilmektedir.

1.Gün içinde meydana gelen bruksizm (Diurnal)

2.Uykuda meydana gelen bruksizm(Nokturnal)

1. Diurnal Bruksizm

Uyanıklık durumunda ortaya çıkan bruksizm, istemsiz kas kasılması ile karakterize olup, diş sıkma ön plandadır; diş gıcırdatma daha seyrek olur [6]. Genellikle birey diurnal bruksizminin farkında değildir [1]. Bu aktivite stresli bireylerde daha sık gözlenir. Çoğunlukla uykusuzluk, gerginlik ve anksiyete durumlarında meydana gelir ve toplumun yaklaşık %6 sında görülür [6]. Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanır ve ilerleyen yaşla beraber görülme sıklığı azalır [11]. Zaman zaman asemptomatik bireylerde de diş sıkmanın görülebildiği belirtilmektedir. Gün içinde gerçekleşen parafonksiyonel aktiviteler; diş sıkma, diş gıcırdatma, parmak ve dil emme, çene ve dil itme, anormal duruş, kalem ısırma, tırnak yeme, telefon veya keman gibi nesnelere çenesinde tutma gibi kişinin günlük hayatta farkında olduğu alışkanlıklardır. Bu tip aktiviteler gün içinde bireyler işlerine konsantre olduğunda ya da yoğun fiziksel kuvvet sarf ederlerken görülür [12].

2. Nokturnal Bruksizm

Nokturnal bruksizm uyku sırasında çene kaslarında kasılma

ile oluşan yineleyici ve ritmik aktivitedir. Genç yaşta daha sıktır, yaş ilerledikçe azalır. Erişkin nüfusun yaklaşık %4'ünde görülür. Altmış yaşın üstündeki bireylerde ise %2 oranında görülmektedir. Cinsiyet farkı göstermez. Diş sıkma ve gıcırdatmanın farklı etyolojileri olup olmadığı veya aynı olayın farklı şekilde ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir. Birçok hastada bu iki aktivite birlikte meydana gelir ve birbirinden güçlükle ayırt edilirler [10]. Günümüzde nokturnal bruksizmin hastanın emosyonel durumuyla ilişkili bir uyku bozukluğu olduğu kabul edilmektedir [6]. Gecedan geceye değişen derecelerde meydana geldiği ve hastanın gün içinde yaşadığı veya ilerleyen günlerde yaşayacağı olayların meydana getirdiği strese bağlı olduğu belirtilmektedir [7]. Ayrıca düzensiz çalışma saatlerinin uyku bozuklukları ve yorgunluğa neden olan faktörler içerisinde olduğu belirtilmiştir.

Uyku bruksizmi ve duygusal stres gibi psikososyal faktörler arasında ki bağlantı, uyku bruksizmi hastalarının idrarında artmış ketakolamin düzeyiyle tespit edilmiştir. İlave olarak uyku bruksizm aktivitesi, yüksek algılanan psikolojik stres ve tükürük kortizol düzeyleri ilişkili bulunmuştur. [6,10]

Kontrollü bir laboratuvar çalışmasında uyku bruksizmi hastalarının daha rekabetçi oldukları ve normal deneklerden daha fazla endişe duydukları bildirilmiştir.

Hem uyanık bruksizm hem de uyku bruksizm hastaları bruksizmi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında; anksiyete, depresyon, düşmanlık, fobik anksiyete ve paronoid düşünme anlamlı derecede farklılık göstermiştir [11].

Bruksizm Teşhisi

Klinisyenlerin bruksizmi tedavi etmek için öncelikle teşhis etmeleri gerekir. Basit bir ilk taramayla hastanın dişlerini gıcırdatması veya sıkması sorgulanmalıdır [13]. Klinisyenin incelemeye değer bulunduğu durumlarda anamnez derinleştirilmelidir. Bruksizm ile normal fonksiyon farklı açılardan değerlendirilebilir.

Uygulanan Kuvvetin Yönü

Çiğneme ve yutma sırasında mandibula vertikal yönde hareket eder. Çene kapandığında ve diş kontakları oluştuğunda baskın kuvvetler vertikal yönde kabul edilebilir boyutlarda olur. Bruksizmde ise mandibula sağa sola kaydırma hareketi yaptığında güçlü horizontal kuvvetler oluşur. Bu kuvvetler dişler ve destekleyici yapılarda yıkıcı kuvvetler meydana getirir [14].

Mandibula Pozisyonu

Çoğu fonksiyonel aktivite sentrik okluzyonda veya sentrik okluzyona yakın oluşur. Fonksiyonel aktivitelerle ilişkili

kuvvetler birçok diş üzerinde dağılarak tek diş üzerindeki potansiyel hasarı minimize eder. Bruksizmde eksentrik pozisyonlar oluşur. Mandibulanın stabil pozisyonundan uzak olan bu aktivitede yalnızca birkaç diş teması oluşur. Bu pozisyon, çiğneme sisteminde daha çok gerilme yaratır ve sistem yıkıma daha duyarlı hale gelir [14,15].

Kas Kontraksiyon Tipi:

Çoğu fonksiyonel aktivite eklem kontrol edilebilir ritmik kasılmasını ve rahatlama sağlar. Bu ritmik kasılmalar yeterli kan akımına olanak tanır. Böylece dokulara oksijen taşınır ve hücresel düzeyde akümülyasyon olur. Bruksizmde kasılmalar uzun periyodlar şeklindedir. Bunun sonucu olarak hücrelerin karbondioksit ve hücresel atık düzeyi artar. Bu durum ise kasın yorulmasına, ağrı ve spazmlara neden olur.

Koruyucu Reflekslerin Etkisi:

Nöromuskuler refleksler fonksiyonel aktivite boyunca diş yapılarını hasardan korumayı hedefler. Bruksizmde nöromuskuler koruma mekanizmalarının olmadığı veya en azından refleks eşiklerinin kas aktivitesi üzerinde daha az etki ile sonuçlandığı anlaşılmaktadır. Bu yüzden, aynı diş kontakları fonksiyonel aktivitedeyken kas aktivitelerini inhibe ederken; parafonksiyonel aktivitede inhibe etmez [13].

Pintado ve ark. anket sorularının 2 tanesine pozitif cevap veren bireylerin, bruksizmi olan bireyler olarak sınıflanabileceğini belirtmişlerdir [30]. Ancak bu yöntem bruksizmin teşhisinde klinik değerlendirme veya diğer objektif değerlendirmeler kadar doğru bilgiler vermemektedir. Çünkü bruksizm epizotlarının % 80' inde ses duyulmamaktadır. Ayrıca yetişkin ve çocukların büyük bir bölümü bruksizm alışkanlıklarının olduğunun farkında değildirler. Epidemiyolojik çalışmalarda da farklılıklar gözlenmesinin esas sebebi anket yöntemi kullanılması ve bireylerin kendi raporları doğrultusunda sonuca varılmasıdır. Bu nedenle çeşitli toplumlardaki bruksizm prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

Bruksizmin değerlendirilmesi için kullanılan anket soruları

- 1 Daha önce birisi size geceleri dişlerinizi gıcırdatığınızı söyledi mi?
- 2 Daha önce sabah uyandığınızda çenenizde yorgunluk hissi oldu mu?
- 3 Sabah uyandığınızda dişlerinizde ve dişetlerinizde acıma hissi oluyor mu?
- 4 Daha önce sabah uyandığınızda baş ağrınız oldu mu?

5 Daha önce gün içinde dişlerinizi gıcırdattığınızı fark ettiniz mi?

6 Daha önce gün içinde dişlerinizi sıkığınızı fark ettiniz mi?

Klinik bulgular; diş aşınması, dişlerde mobilize artışı, pulpitis, çiğneme kaslarında artmış tonu, abfraksiyon, restorasyonların veya dişlerin kırılması, duyulabilir diş gıcırdatma olarak özetlenebilir.

Diş aşınması ; bruksizmin en belirgin bulgusudur, normal çiğneme sebebiyle oluşmayan okluzal veya insizal incelmedir [11]. Günümüzde aşınmaların büyük bir kısmı parafonksiyonel hareketlerden meydana gelmektedir [1,2,10].

Dişlerde mobilite artışı ; periodontal açıdan sağlıklı dişlerde görülen mobilite bruksizmin bir belirtisi olarak kabul edilir. Radyografik olarak periodontal membran boşluğunda kalınlaşma olur. Nokturnal bruksizimli hastaların dişlerinde mobilitenin, sabah saatlerinde günün ilerleyen saatlerine göre daha fazla olduğu belirtilmiştir. Özellikle sabah saatlerinde hastalar bu dişleri ile ısırıldığında ağrı duyduklarını belirtmektedirler [11].

Pulpitis ; parafonksiyonel aktivite kaynaklı okluzal kuvvetler, özellikle birkaç diş üzerine yoğunlaştığı zaman, apikal foramenden kan akımını etkileyerek pulpitis neden olabilirler. Daha çok reversibl pulpitis semptomları görülür [2]. Soğuğa karşı meydana gelen pulpal hiperemi bruksizmin işareti olabilir [11]. Eğer bu kuvvetler kan akımını durduracak olursa pulpa nekrozu gerçekleşir.

Çiğneme kaslarında artmış tonus, hipertrofi ve ağrı ; çiğneme kasları, bruksizimli hastalarda palpasyona karşı hassas olurlar. Hassas bölgeler masseter kası, medial pterygoid kas, bazen de temporal kas bölgesi olabilir. Nokturnal bruksizm görülen bireylerin %65'inde temporal bölgede baş ağrısı şikayeti bulunur ve baş ağrısı şikayeti olan bireylerin, olmayanlara oranla üç kat fazla bruksizm anamnezi verdiklerini bildirmişlerdir. [11]

Abfraksiyon; stres yoğunlaşması olan bölgelerde diş maddesinde meydana gelen mikroyapısal kayıptır. Genelde dişin servikal bölgesinde meydana gelir. Bu bölgede mine oldukça incedir ve dişteki esneme ile kırılabilir, sement ve dentinde mikrofraktürler oluşabilir. Abfraksiyonlar yarım ay şeklinde olup çoğunlukla maksiler ve mandibular birinci premolar ve onu takiben ikinci premolar ve kanin dişinin bukkal yüzünde görülür [2].

Restorasyonların veya dişlerin kırılması; fraktürler, sağlam dişte meydana gelebileceği gibi, sıklıkla restorasyonlu dişlerin tüberkül tepelerinde meydana gelir. Tüberkül eğimlerine gelen horizontal kuvvetler diş kırılmalarının başlıca nedenidir. Ayrıca kron ve köprülerin tekrarlayan desimantasyonu da bruksizmin belirtisi olabilir [13].

Duyulabilir diş gıcırdatma ; diş gıcırdatma sırasında meydana gelen seslerin hasta veya bir yakını tarafından belirtilmesi, teşhis konulmasını sağlar [14]

Diğer belirtiler; çenede yorgunluk ve dişlerde yer değişiklikleri nokturnal bruksizmi düşündürmelidir . Yumuşak dokuda gözlenebilecek belirtiler, yanak ısırmağa bağlı olarak görülen linea alba, yaprak dil ve bukkal ağız mukozası üzerinde diş çentikleridir. Ekzostos ve toruslar, bruksizm alışkanlığı olan bireylerde, olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Bu kemik büyümeleri, cerrahi olarak çıkarılsa bile bruksizm devam ederse yeniden oluşabilirler [11]. Çene açılımında deviasyon ve sınırlı ağız açılması bruksizmin diğer belirtileri olabilir [13].

Bruksizmde Tedavi Seçenekleri

Çiğneme sisteminin disfonksiyonundan etkilenen bölgeler kaslar, temporomandibular eklem (TME) ve dişler olarak sıralanabilir. Kas ve TME kaynaklı bozukluklar temporomandibular rahatsızlıklar olarak ifade edilmektedir [1]. Günümüze kadar temporomandibular rahatsızlıkları ifade etmekte birçok terim kullanılmıştır. 1124'de James Costen TME ve kulak çevresinden kaynaklanan bir grup semptom tanımlamıştır. Özellikle arka dişlerin kaybedilmesinin kulak içi basıncı attırdığı, bunun da semptomlara yol açtığı düşünülmüştür ve bu sendrom Costen Sendromu olarak anılmıştır. Ramfjord ve Ash ise fonksiyonel temporomandibular eklem bozuklukları terimini önermiştir. Daha sonra "Temporomandibular Rahatsızlıklar" (TMR) terimi benimsenmiştir. Bu terim sadece TME ve çiğneme kaslarından kaynaklanan problemleri içermekle kalmaz, aynı zamanda çiğneme sistemi fonksiyonu ile ilgili bozuklukların tümünü kapsar. Amerikan Orofasiyal Ağrı Akademisi ve Amerikan Diş Hekimliği Birliği de bu terimi benimsemiştir.

J.P. Okeson, TMR'yi 4 ana gruba ayırmıştır: [14]

1. Çiğneme kası rahatsızlıkları
1. Temporomandibular eklem rahatsızlıkları
2. Kronik mandibular hipomobilitate
4. Gelişimsel rahatsızlıklar

TMR'nin tedavisi hastadan hastaya göre farklılık gösterir, bazı olgularda farklı disiplinlerin de müdahale etmesi gerekebilir. TMR'nin etyolojisi multifaktöryeldir ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi geri dönebilir (koruyucu) olmalıdır. Koruyucu tedaviler mümkün olduğunca basittir, çünkü çoğunlukla yıkıma neden olan bir durum söz konusu değildir ve gerekli rutin kontroller yapıldığında çenelerin veya dişlerin yapısında veya pozisyonunda kalıcı değişikliklere neden olmazlar. TMR'nin tedavisinde bilgilendirme ve kendi kendini koruma programından, cerrahi operasyonlara kadar birçok tedavi programı vardır:

1.Geri Dönüşümlü (Koruyucu) Tedavi:

- 1.1. Bilgilendirme
- 1.2. Fizik tedavi
- 1.3. Farmakolojik tedavi
- 1.4. Psikiyatrik destek tedavisi

1.5. Oklüzal splint tedavisi

2. Geri Dönüşümsüz Tedavi

- 2.1.Oklüzal uyumlama
- 2.2.Cerrahi girişimler (artroskopi ve artrotomi)

3.Alternatif tedaviler

- 3.1.Botoks uygulamaları
- 3.2.Bruksizmin önlenmesinde tat almaya dayalı yaklaşım (Biofeedback)
- 3.3..Hipnoz kullanımı
- 3.4.Vakum önleyici

1.Geri Dönüşümlü (Koruyucu) Tedavi:

1.1.Bilgilendirme

Öncelikle hasta parafonksiyonel alışkanlığından haberdar edilmeli, bilgilendirilmeli ve gün içinde bir dereceye kadar kontrol edilebileceği söylenmelidir. Bu amaçla hastaya dil-damak egzersizleri yaptırılabilir. Semptomlarda potansiyel rol oynayan psışik faktörler kontrol edilmelidir. Bu amaçla gerekiyorsa psikoterapi uygulanabilir ya da yoga gibi rahatlatıcı yöntemler denenebilir [15,16].

1.1.Fiziktedavi

Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), ultrason, masaj, soğuk ve sıcak uygulamaları, enjeksiyon ve egzersiz gibi metotlardır. Böylece hastanın ağrısı azalır, kasılmış bulunan kaslar gevşer, kısalmış dokuların gerilmesi için ortam oluşur[14].

1.2.Psikiyatrik Destek Tedavisi

Bruksizm sıklıkla anksiyete ile ilişkili olmaktadır. Stresten uzaklaşabilmek için psikoterapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Hasta danışmanlığı, bruksizmin şiddetinin azalmasını ve aynı zamanda alışkanlığın farkına varılmasını sağlar. Bu, hastanın kendini kontrolünde artışa sebep olur ve böylece parafonksiyonel diş hareketleri azalabilir [16].

1.4.Farmakolojik Tedaviler

Benzodiazepinler, santral kas gevşeticiler ve trisiklik antidepresanlar orofasial ağrı yönetiminde ve UB tedavisinde kullanılan ilaçların bazılarıdır. Dopamin agonistleri, propranolol

ve botulinum toxin A gibi diğer ilaçlarla bu amaçla nadiren kullanılırlar. İlaçların spesifik etkisi, yeterliliği ve güvenilirliği üzerine yapılmış az sayıda kontrollü çalışma vardır [17].

1.5.Oklüzal Splintler

Geri dönüşümlü tedavi seçeneklerinden biri olan oklüzal splintler TME'nin fonksiyonunu arttırmak ve stabilize etmek, çiğneme sistemi fonksiyonlarını geliştirmek, anormal kas aktivitelerini azaltmak, dişleri atrizyondan ve travmatik kuvvetlerden korumak amacıyla alt ve üst çeneye uygulanan genellikle akrilik yapıdaki apareylerdir [18].

Oklüzal Splintlerin Amaçları;

1. Erken veya yanlış temasları elimine etmek

1. Kaslarda gevşeme sağlamak

2. Dişleri aşınmaya karşı korumak

4. Eklemdeki aşırı yüklenmeyi hafifletmek

5. Kondilleri fizyolojik pozisyona getirmek

6. Hastaların yeni bir oklüzyon veya dikey boyuta cevabını kontrol etmektir .

Splintlerin etkili olmaları bir çok mekanizmanın kombinasyonu ile ortaya çıkar. Bu mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir: [14]

1.Oklüzal durumun değişmesi: Oklüzal splint kullanımıyla daha stabil ve optimum bir durum sağlanır. Böylece kas aktivitesi ve semptomlar geriler [19].

1. Kondiler durumun değişmesi: Kondil, ya muskuloskeletal olarak en stabil olan pozisyonda ya da doku bütünlüğünün ve fonksiyonun daha rahat sağlanabildiği pozisyonda tespit edilir.

2.Dikey boyutun artması: Dikey boyuttaki artış miktarının kas aktivitesini ve semptomları geriletlediği bildirilmiştir.

4. Zihinsel farkındalığın gelişmesi: Kullanan hasta fonksiyonel ve parafonksiyonel davranışlarının farkına varır.

5.Plasebo etkisi: Oklüzyonsuz (plasebo) bir aparey kullanıldığı durumlarda, dahil edildikleri araştırmada plasebo kullanıldığını bilen hastalarda, plasebo apareylerle iyileşme 1/2 oranındayken; plasebo kullanıldığını bilmeyen hastalarda iyileşme, 1/2 ten daha fazladır. Buna Hawthorne etkisi denir [15].

Laskin'e göre klinik uygulamalarda kullanılan oklüzal splint tipleri: [22]

1. Stabilizasyon splintleri

1. Ön ısırma plağı ve arka ısırma plağı

2. Ön konumlandırma splinti

4. Yumuşak splintlerdir.

Stabilizasyon splintleri

Tüm arka kaplayan stabilizasyon splintleri; Michigan splinti, Fox apareyi, Tanner apareyi, düz yüzeyle splint, gece plağı ve Ramfjord apareyi olarak da bilinir [20]. Bu splint tipi statik olarak sentrik ilişkide oluşan sentrik oklüzyonu sağlar ve dinamik olarak da ön diş rehberliği sağlar. Genellikle daha fazla dişin eksik olduğu çeneye yapılıdır, ancak bu hastanın iskeletsel ve dişsel ark formuna bağlıdır. Tüm gün splint kullanan hastaların üstte yapılan apareyi daha kolay tolere ettikleri görülmüştür. Stabilizasyon splinti ağrı ve disfonksiyonunun olduğu TMR'de kullanılabilir [21].

Ön ısırma plağı

Ön ısırma plağı, üst dişleri kaplayan ve sadece mandibular ön dişlerle temas sağlayan bir apareydir. İdeal bir ön rehberlik sağlayarak ve azı dişlerini temastan çıkararak aşırı kasılmış çiğneme kaslarını rahatlatılabilir [22]. Ön ısırma plağı, kas disfonksiyonlarının başlangıç tedavisinde ortalama 3-6 gün kullanılabilir [19]. Uzun süre kullanımında karşıt dişle temas olmayan arka dişlerin supraerüpsiyonu görülebilir, bu da açık kapanışa yol açabilir.

Ön konumlandırma splinti

Bu splint, çeneyi tamamen örten ve alt çeneyi interküspal pozisyondan daha öne ve aşağı yönlendirerek konumlandıran bir apareydir. Bu pozisyon hasta ağızını açıp kapattığında tıklamanın olmadığı pozisyondur. Böylelikle retrodiskal dokulara, adapte olmaları veya iyileşmeleri için izin verilir. Bazı araştırmacılar tüm gün hatta yemek yerken bile kullanılmasını ve yaklaşık 6-7 hafta bu şekilde kullanımı önerirken bazıları da sadece gece yatarken ve 2-6 ay kullanımı önermektedir [19,20].

Yumuşak splintler

Yumuşak splintler termoplastik malzemeden yapılan apareylerdir. Belirli bir kalınlıktadır ve karşı dişlerle ilişkisini dengelemeye ve ayarlamaya gerek yoktur. Karşıt dişlerle devamlı temas sağlar. Bu splint ağrı ve disfonksiyonu olan hastalarda acil müdahale için kullanılır. Wright, yumuşak splint kullananlarda oklüzal değişikliklerin oluştuğunu belirtmiştir. Uyumlandırılmış yumuşak splint kullanımının oklüzal değişikliğe neden olmadığı; uyumlandırılmayan apareylerde hastaların semptomlarında artış olduğu bildirmiştir [23]. Ayrıca yumuşak splintlerin parafonksiyonel aktiviteyi tetikleyeceğini belirtmiştir

2. Geri Dönüşümsüz Tedavi

2.1. Oklüzal Uyumlama

Yalnızca brüksizmin erken aşamalarında kullanılmalıdır. Oklüzal çatışmaların elimine edilmesi amacıyla selektif mölleme ya

da kesim teknikleri kullanılarak uygulanır. Oklüzal uyumlama profilaktik bir yöntemdir. Herhangi bir erken temas varlığı varsa, koronoplasti (diş yüzeyi düzeltmeleri) ile düzeltilmelidir. Oklüzal bir ayarlama yapmadan önce, çenenin normal fizyolojik hareketlerine devam etmesi için kasların rahat ve normal pozisyonlarının korunması gerektiği bilinmelidir [24].

2.2. Cerrahi Girişimler

Eklemi oluşturan kemik ve kırık dokulara uygulanan cerrahi işlemlerden oluşmaktadır. Sıklıkla eklem içi basıncı azaltan sıvı çıkışı sağlayarak veya eklem içi kayganlığı artırıcı sıvı takviyesiyle olur [24].

3. Alternatif Tedaviler

3.1. Botoks Uygulamaları

Botulinum toksin (Botoks), Clostridium Botulinum'dan üretilen bir ekzotoksinidir. Bu toksin kolinerjik sinir motor son plaklarında asetilkolin salınımını bloke ederek, kaslarda ve bezlerde geçici inaktivasyona sebep olur. Bruksizm tedavisinde botoks uygulamaları genellikle masseter kasa yapılıırken masseter ve temporal kasin sinerjik etkisini göz önünde bulunduran çalışmalarda her iki kasa da enjeksiyon yapılmıştır. Ancak bu iki uygulama arasında ki farkları gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda gündüz ve uyku brüksizminin tedavisinde botoks kullanımı tartışılmaktadır. Botulinum toksinin brüksizm semptomlarını azalttığı kanıtlanmıştır [25].

Botoks, istemsiz orofasiyal hareketler ve hareket bozukluklarına bağlı sekonder gelişen brüksizmi tedavi etmede de kullanılabilir. Ancak, uyku brüksizmi üzerindeki etkileri halen objektif ölçümler ile tam olarak değerlendirilememiştir. Bazı çalışmalar yalnızca uyku brüksizmi olan bireylerde botoks enjeksiyonu yapıldığında çenenin motor hareketlerinin sıklığında ve brüksizme bağlı olan ağrı seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca ağrının azalmasında oral splint uygulaması ile botoks uygulamasının istatistiksel olarak eşit seviyede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar subjektif değerlendirilmiş, EMG veya polisomnografi gibi objektif değerlendirme yöntemleri ile desteklenmemiştir [25,26].

3.2. Bruksizmin Önlenmesinde Tat Almaya Dayalı Yaklaşım (Biofeedback)

Bruksizm tedavisinde tada dayalı biyofeedback mekanizmasının kullanılması yeni ve radikal bir yöntemdir. Yöntemde; çok hoşlanılmayan, güvenilir sıvılar (örn. deniz suyu) küçük plastik kapsüller içine yerleştirilir. Üst ve alt dişler arasında konumlandırılan, özel olarak tasarlanmış dental apareylere sağ ve sol tarafta birer kapsül bağlanır. Aparey ve kapsüller geceleri

ya da bruksizmin gerçekleştiği zamanlarda kullanılır. Hasta kuvvetle ısırma başladığında kapsüller yırtılarak likit ağza akar. Likit hastanın bilinçli olarak dikkatini çeker ve diş sıkma ya da gıcırdatma olayını önler. Bu metodun varyasyonları ve kullanılan aparey bruksizm teşhisi amacıyla da kullanılabilir. Ayrıca bu yöntem uzun dönem kullanıldığında bir kronik bruksizm vakasında başarılı sonuçlar sergilemiştir [27].

3.3.Hipnoz Kullanımı

Yıllarca diş hekimleri bruksizm ve temporomandibular eklem bozukluklarıyla başa çıkmakta zorlanmışlardır. Genellikle, bruksizm ile başa çıkabilmek için bireysel sorunları ve kişinin bilinçaltında yatan nedenleri ortadan kaldırmak gerekmektedir. Diş sıkma basit bir alışkanlık olarak meydana gelir ve uzun dönemli duygusal sorunlar problemi gittikçe büyütebilir. Hastanın bu sorunlarını hafifletebilmek için sıklıkla kullanılan yöntem, ona kendi kendini rahatlatmanın basit bir prosedürünü öğretmektir. Hipnoz ile kişinin kendini kontrol etmesi ve rahatlatması sağlanabilir [28].

3.4.Vakum Önleyici

Vakum önleyici Long'a göre dişlerin uzun süre gıcırdatılması için intraoral bir vakumun oluşturulup sürdürülebilmesi gereklidir [29]. Bu vakumun oluşumunun önlenmesi amacıyla paslanmaz çelik telden basit bir uygulama yapılır. Buna ilaveten iki plastik kamış uyumlanarak basıncın önlenmesi amacıyla iki plastik delikli pul ile birlikte ters döndürülüp yerleştirilir. Bu uygulama uzun süredir devam eden diş gıcırdatma olayının önlenmesi amacıyla kullanılabilir. Diş gıcırdatmayı azaltarak yalnızca kısa süreli nöbetler halindeki bruksizm seyrini değiştirebilir, total bruksizm miktarı aynı kalır [30].

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

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

Kaynakça

1. Shetty S, Pitti V, Satish Babu CL, Surendra Kumar GP, Deepthi BC. Bruxism: a literature review. *J Indian Prosthodont Soc* 2011; 10: 141-48.
2. Manfredini D, Winocur E, GuardaNardini L, Paesani D, Lobbezoo F. Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. *J Orofac Pain* 2013; 27: 99-110.
3. Carlsson GE, Egermark I, Magnusson T. Predictors of Bruxism, Other Oral Parafunctions, and Tooth Wear over a 20-year follow up period. *J Orofac Pain* 2003; 17: 50-7.
4. Guo H, Wang T, Niu X et al. The risk factors related to bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch Oral Biol* 2018; 86: 18-34.
5. okubauskas L, Baltrušaitytė A, Pileičikienė G. Oral appliances for managing sleep bruxism in adults: a systematic review from 2007 to 2017. *J Oral Rehabil* 2018; 45: 81-95.
6. Grobet P, Gilon Y, Bruwier A, Nizet JL. [Sleep bruxism: state of the art and management]. *Rev Med Liege* 2017; 72: 410-15.
7. Mc Neill C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent* 1997; 77: 510-22.
8. Lobbezoo F, Jacobs R, De Laat A, Aarab G, Wetselaar P, Manfredini D. Chewing on bruxism. Diagnosis, imaging, epidemiology and aetiology. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2017; 124:309-316.
9. Reddy SV, Kumar MP, Sravanthi D, Mohsin AH, Anuhya V. Bruxism: a literature review. *J Int Oral Health* 2014;6:105-9.
10. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. *J Can Dent Assoc* 2015; 81: 2.
11. Darien IL. Sleep related bruxism. In *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Chicago: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
12. Lavigne GJ, Manzini C, Kato T. Sleep bruxism. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
13. Miloro M, Ghali GF, Larsen P, Waite P. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker Inc; 2004.
14. Okeson JP. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 3rd ed. Florida, USA: Mosby; 1992.
15. Johansson A, Omar R, Carlsson GE. Bruxism and prosthetic treatment: a critical review. *J Prosthodont Res* 2011; 55: 127-36.
16. De Leeuw R, ed. Orofacial pain. Guidelines for assessment, diagnosis, and management. 4th ed. Chicago, IL: Quintessence Publishing Co, Inc., 2008.
17. Wahlund K, List T, Larsson B. Treatment of temporomandibular disorders among adolescents: A comparison between occlusal appliance, relaxation training, and brief information. *Acta Odontol Scand* 2003; 61: 203-11.
18. De Boover JA, Van Der Berge L, De Boever AL, Keersmakers K. Comparison of clinical profiles and treatment outcomes of an elderly and a younger temporomandibular patient group. *J Prosthet Dent* 1999; 81: 312-17.
19. Mc Neill C. Temporomandibular Disorders: Guidelines for Classification, Assessment, and Management. 1st ed. San Francisco: Quintessence Publishing Co; 1993.



20. M. Kreiner, Edwin Betancor, Glenn T. Clark, Occlusal stabilization appliances: Evidence of their efficacy. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132: 770-77.
21. Yap AU. Effects of stabilization appliances on nocturnal parafunctional activities in patients with and without signs of temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 1998; 25: 64-68.
22. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL. *Clinical Management. An evidence based approach to diagnosis and treatment*, 1. ed, Texas, Quintessence Publishing Co. 2006.
23. Egermark I, Carlsson GE, Magnusson T. A 20-year longitudinal study of subjective symptoms of temporomandibular disorders from childhood to adulthood. *Acta Odontol. Scand* 2001; 59: 40-48.
24. Gray RJ, Davies SJ, Quayle AA. *A Clinical Approach to Temporomandibular Disorders. 4. Examination of Articular System: Occlusion.* *Br Dent J* 1994; 177: 63-68.
25. Gu W, Yang J, Zhang F, Yin X, Wei X, Wang C. Efficacy of biofeedback therapy via a mini wireless device on sleep bruxism contrasted with occlusal splint: a pilot study. *J Biomed Res* 2015; 29: 160-68.
26. GuardaNardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio* 2008; 26: 126-35.
27. Nissani M. Can taste aversion prevent bruxism *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000; 25: 43-54.
28. Somer E. Hypnotherapy in the treatment of the chronic nocturnal use of a dental splint prescribed for bruxism. *Int J Clin Exp Hypn* 1991; 139: 145-54.
29. Long JH. Jr. A device to prevent jaw clenching. *J Prosthet Dent* 1998; 79: 353-4.
30. Pintado MR, Anderson GC, Long R, Douglas WH. Variation in tooth wear in young adults over a two-year period. *J Prosthet Dent.* 1997; 77: 313-320.

To cite this article: Akbay E. Importance of human umbilical vein endothelial cells in experimental cardiovascular studies. Turk J Clin Lab 2019; 10: 259-261.

■ Review

Importance of human umbilical vein endothelial cells in experimental cardiovascular studies

Deneysel kardiyovasküler çalışmalarda insan umbilikal ven endotel hücrelerinin önemi

Esin AKBAY* 

Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Biology, Ankara/TURKEY

Abstract

Nowadays, cardiovascular system disorders caused by narrowing or obstruction of the vascular system lead to the most important diseases that have a negative effect on the quality of life and have fatal consequences. It is known that many diseases are accompanied by cardiovascular system disorders. For these reasons, studies on the existence of different pathways activated in cardiovascular pathology and the investigation of these pathways have come into question, and in vitro methods have been needed to be developed. In vitro cell culture models are the preferred models to enable understanding the mechanisms that regulate the process of angiogenesis. Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) are one of the most common in vitro cell models used in vascular studies within the scope of cardiovascular pathology. This review focuses on the use of HUVECs as an in vitro model to evaluate different therapeutic approaches.

Keywords: human umbilical vein endothelial cells; cardiovascular diseases; in vitro; models

Öz

Günümüzde damarlarda daralma veya tıkanma sonucunda ortaya çıkan kardiyovasküler sistem bozuklukları, insanların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve ölüm ile sonuçlanabilen önemli hastalıkların başında gelmektedir. Bilinen birçok hastalığa kardiyovasküler sistem bozuklukları eşlik etmektedir. Bu nedenlerle kardiyovasküler patolojide active olan farklı yolların varlığı ve bu yolların incelenmesine yönelik çalışmalar gündeme gelmiş, in vitro metodların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. In vitro hücre kültürü modelleri, anjiyogenez sürecini düzenleyen mekanizmaları anlamamızı sağlamak için tercih edilen önemli modellerdir. İnsan göbek ven endotel hücreleri (HUVEC), kardiyovasküler sistem patolojileri ile ilgili çalışmalarda kullanılan en yaygın in vitro hücre modellerinden biridir. Bu derlemede, farklı terapi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için HUVEC'lerin in vitro bir model olarak kullanım alanları üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: insan umbilikal ven endotel hücresi; kardiyovasküler hastalıklar; in vitro; model

Corresponding Author*: Esin AKBAY, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Biology, Ankara/TURKEY

E-mail: akbayesin@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0797-8322

Received: 23.05.2019 accepted: 30.05.2019

Doi: 10.18663/tjcl.569286



Introduction

The lumen in human blood vessels is covered with a very thin endothelial cell (EC) layer. HUVECs become one of the most common types of vascular ECs for angiogenesis studies. These cells play a crucial role as a model platform for the study of the organization of ECs function and the investigation of atherosclerotic plaques and angiogenesis as a result of the reaction of the blood vessel wall of the endothelium to shear stress [1].

Angiogenesis; play a role in the pathophysiology of many different diseases like atherosclerosis, rheumatoid arthritis, tumor growth, and diabetic retinopathy. It also plays a therapeutic role in the response to hypoxia in vascular structural disorders. Angiogenesis consists of three stages, which involve the proliferation, migration and remodeling of endothelial cells in the process of etiology.

HUVECs obtained by primary isolation are the most popular ECs used in cardiovascular research because human umbilical vessels are more common than other blood vessels. HUVECs can be isolated and protected by the standard protocol with a relatively minimal requirement [2,3] or purchased from commercial resources (e.g. American Type Culture Collection -ATCC). The perfusion method of the human umbilical cord vein with collagenase is used to obtain a single-layer of endothelial cells that line this vessel [4]. At the early stages of passages of these cells, which are grown in the presence of heparin, maintain almost all of the properties of native vascular endothelial cells. Briefly these features are growth factors, cytokines, vasoactive ligands, vascular endothelial growth factor (VEGF), and fibroblast growth factor (FGF). In addition to these features, they may also express the endothelial cell-specific markers such as von Willebrand factor and an endothelial specific adhesion molecule (CD31), tumor necrosis factor (TNF- α) and angiotensin II [5]. HUVECs also express many crucial endothelial markers, e.g. intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and selectins, as well as signaling molecules associated with vascular physiology such as NO [6]. Under specific conditions, HUVECs could be used as an improved model by differentiating to 3D spheroid cultures [7] or 3D co-cultures [8] to better understand the *in vivo* behavior of ECs. There are also studies showing that HUVECs respond to physiological and/or pathological stimuli such as high glucose, lipopolysaccharide (LPS) and shear stress [9-11]. HUVECs have therefore been accepted as a general model for ECs in both normal and diseased conditions, although human umbilical vessels are only at certain stages of human life. Therefore, in addition to cells obtained with primary isolation, immortalized endothelial cell lines have been developed. For this purpose,

the permanent cell lines and HUVECs are combined by fusion to obtain infinite proliferation properties.

HUVECs provide an important *in vitro* model environment to obtain evidence of cellular and molecular events in the pathophysiology of atherosclerosis and plaque formation. It has also been used as a model to describe angiogenesis or neovascularization in response to hypoxia or ischemic tissues [12].

HUVECs are also used as a single-layer cell platform to assess the association of white blood cells (eg, leukocytes, macrophages) with the endothelial cell layer in vascular tissues to investigate the potential behavior of kinases, chemokines, and adhesion molecules [13]. HUVECs are designed as monolayers on amorphous surfaces or sections to monitor the effects of blood flow on endothelial cell function *in vivo*. These monolayer cells have been used to identify transcription factors such as KLF2, which regulate the expression of adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion molecule E-selectin in response to pro-inflammatory cytokines such as cell adhesion TNF- α which plays a role in the early stages of atherosclerosis [14,15].

In the light of this information's, it is necessary to identify cell culture systems that simulate the damaged tissue physiology *in vivo*. This review aims to highlight the status of the use of HUVECs as an *in vitro* model for the evaluation of many different therapy approaches.

In vitro usage of HUVECs

In a recent research report, HUVECs have been proposed as a main *in vitro* model for all angiogenesis-forming steps. In this study, HUVEC culture in Matrigel, a basement membrane matrix, has been shown to induce the formation of honeycomb structures that simulate *in vivo* tube formation process of endothelial cells [16]. By investigating the effects of transforming growth factor- β , VEGF, hypoxia, FGF, and angiogenesis inhibitors on the composition and organization of honeycombs produced by HUVECs has been revealed these factors role in both pathological and therapeutic angiogenesis.

In another study, *in vitro* uses of HUVECs have been described as a major role in angiogenic activity of notoginsenoside R1 (R1), a main saponin found in *Panax notoginseng*. In this study, they showed that R1 stimulates and markedly enhanced proliferation of tube formation ability of HUVECs [17].

Another area focusing the *in vitro* model of HUVECs is the field of cardiovascular tissue engineering. In a study conducted, HUVECs defined as a promising source of cells because of their excellent growth characteristics for cardiovascular tissue engineering and their phenotypes similar to those in the native tissue [18].

Endothelial cells are known to have an important role in many

physiological and pathological processes of the cardiovascular system. Especially from the surface proteoglycans of these cells; syndecan-4 plays an important role in such processes. Thus, syndecan-4 is known to play a role in controlling the release of different factors from endothelial cells and the presence of these factors near endothelial cells and their environment. In light of this information, significant changes in CXCL8 secretion observed after Syndecan-4 knockout have been shown to affect the autocrine regulation of angiogenesis. In addition, Syndecan-4 silencing has been reported to cause changes in cellular morphology and to cause delayed capacity of HUVEC wound closure and tube formation [19].

Conclusion

It has been emphasized that the widespread use of HUVECs can be considered as a relatively reliable and simple in vitro model for ECs and that more studies should be done by focusing on this subject. At the same time, it has been shown that future studies on angiogenesis are expected to be used to predict and understand the biological responses of ECs with in vitro models of HUVECs.

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. Park H, Zhang Y, Georgescu SP, Johnson KL, Kong D, Galper JB. Human umbilical vein endothelial cells and human dermal microvascular endothelial cells offer new insights into the relationship between lipid metabolism and angiogenesis. *Stem Cell Reviews* 2006; 2: 93-101.
2. Marin V, Kaplanski G, Gres S, Farnarier C, Bongrand P. Endothelial cell culture: protocol to obtain and cultivate human umbilical endothelial cells. *Journal of Immunological Methods* 2001; 254: 183-90.
3. Cai W, Liang L, Ji P et al. Experimental study on culture method of human umbilical vein endothelial cells. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery* 2011; 25: 139-43.
4. Nozawa F, Hirota M, Okabe A, Shibata M, Iwamura T. Tumor necrosis factor α acts on cultured human vascular endothelial cells to increase the adhesion of pancreatic cancer cells. *Pancreas* 2000; 4: 392-98.
5. Baudin B, Bruneel A, Bosselut N, Vaubourdoille M. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. *Nature Protocols* 2007; 2: 481-85.
6. Caniuguir A, Krause BJ, Hernandez C, Uauy R, Casanello P. Markers of early endothelial dysfunction in intrauterine growth restriction-derived human umbilical vein endothelial cells revealed by 2D-DIGE and mass spectrometry analyses. *Placenta* 2016; 41: 14-26.
7. Heiss M, Hellstrom M, Kalen M, May T, Weber H, Hecker M, Augustin HG, Korff T. Endothelial cell spheroids as a versatile tool to study angiogenesis in vitro. *Federation of American Societies for Experimental Biology* 2015; 29: 3076-84.
8. Andrejczek JW, Cui J, Chang WG, Devalliere J, Pober JS, Saltzman WM. Paracrine exchanges of molecular signals between alginate encapsulated pericytes and freely suspended endothelial cells within a 3D protein gel. *Biomaterials* 2013; 34: 8899-908.
9. Walshe TE, dela Paz NG, D'Amore PA. The role of shear-induced transforming growth factor-beta signaling in the endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2013; 33: 2608-17.
10. Patel H, Chen J, Das KC, Kavdia M. Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12: 142.
11. Jang J, Jung Y, Kim Y, Jho EH, Yoon Y. LPS-induced inflammatory response is suppressed by Wnt inhibitors, Dickkopf-1 and LGK974. *Scientific Reports* 2017; 7: 41612.
12. Cao Y, Gong Y, Liu L, Zhou Y, Fang X, Zhang C, Li Y, Li J. The use of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) as an in vitro model to assess the toxicity of nanoparticles to endothelium: a review. *Journal of Applied Toxicology* 2017; 12: 1359-69.
13. Breymann C, Schmidt D, Hoerstrup SP. Umbilical cord cells as a source of cardiovascular tissue engineering. *Stem Cell Reviews* 2006; 2: 87-92.
14. Sakamoto N, Ueki Y, Oi M, Kiuchi T, Sato M. Fluid shear stress suppresses ICAM-1-mediated transendothelial migration of leukocytes in coculture model. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018; 3: 403-408.
15. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243: 1160-65.
16. Nagata D, Mogi M, Walsh K. AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling in endothelial cells is essential for angiogenesis in response to hypoxic stress. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 33: 31000-6.
17. Yang BR, Hong SJ, Lee SM et al. Pro-angiogenic activity of notoginsenoside R1 in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a chemical-induced blood vessel loss model of zebrafish in vivo. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 2016; 22: 420-29.
18. Asakawa N, Shimizu T, Tsuda Y, Sekiya S, Sasagawa T, Yamato M, Fukai F, Okano T. Pre-vascularization of in vitro three-dimensional tissues created by cell sheet engineering. *Biomaterials* 2010; 14: 3903-9.
19. Gasowska K, Naumnik B, Klejna K, Myoeliwicz M. The influence of unfractionated and low-molecular weight heparins on the properties of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2009; 1: 17-23.

■ Olgu Sunumu

Addison hastalığı ile renal tüberküloz birlikteliği

Renal tuberculosis with Addison's disease

Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU¹ , Salih CESUR*¹ , Cemal BULUT² , Emine ERGÜN³ , Sami KINIKLI¹ , Taliha KARAKÖK¹ , Serap YAĞCI⁴ , Ali PEKCAN DEMİRÖZ¹ 

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kırıkkale

³ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara

⁴ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Öz

Renal tüberküloz akciğer tüberkülozunun lenfohematojen yayılımı sonucunda gelişir.

Renal tüberkülozun en önemli bulgusu steril pyüridir. Gelişmekte olan ülkelerde Addison hastalığının %10-15'inden tüberküloz hastalığı sorumludur. Tüberküloza bağlı adrenal tutulum bilateral adrenal genişleme, atrofi ve kalsifikasyon şeklinde görülebilir. Mycobacterium tuberculosis komplekse bağlı adrenal bezlerin enfeksiyonu hematojen yayılım sonucu gelişir. Klinik bulguları yıllar sonra belirgin olabilir, asemptomatik enfeksiyon oldukça sıktır. Bu yazıda, önceden Addison hastalığı (adrenokortikal yetmezlik) tanısı alan 60 yaşında bir kadın hastada saptanan renal tüberküloz sunuldu .

Anahtar Kelimeler: Addison hastalığı ,renal tüberküloz,steril pyüri

Abstract

Renal tuberculosis is the result of lymphohematogenous spread of pulmonary tuberculosis.

The most important finding of renal tuberculosis is sterile pyuria. Tuberculosis is responsible for 10-15% of Addison's disease in developing countries. Tuberculous adrenal involvement can be seen as bilateral adrenal enlargement, atrophy and calcification. Infection of mycobacterium tuberculosis complex adnexal glands develops hematogenous spreading outcome. Clinical findings may be evident after many years, asymptomatic infection is quite frequent. In this article, a 60-year-old female patient previously diagnosed with Addison's disease (adrenocortical insufficiency) with renal tuberculosis was presented .

Key words: Addison's disease, renal tuberculosis, sterile pyuria

Sorumlu Yazar*: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

E-posta: scesur89@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-4960-7375

Received 28.12.2017 accepted 12.3.2018

Doi: 10.18663/tjcl.372220

Giriş

Renal tüberkülozun en sık saptanan bulgusu steril pyüridir, olgularda idrar kültürü pozitifliği oranı %80-%90 arasında bildirilmektedir. Renal tüberkülozlu hastalarda rutin bakteriyel kültürde pozitiflik saptanması bazen yıllarca yanlış tanıya neden olabilir [1]. Bu yazıda Addison hastalığı olan, steril pyüri nedeni ile araştırılırken idrar kültüründen Mycobacterium tuberculosis izole edilmesi ile renal tüberküloz tanısı konulan 60 yaşında bir kadın hasta sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

Altmış yaşında Addison hastalığı tanısıyla başka bir sağlık kuruluşunda 12 yıldır takip edilen ve kortikosteroid kullanan kadın hastanın yaklaşık iki ay önce sağ yan ağrısı şikayeti ile üroloji polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) bilateral adrenal glandlarda amorf kalsifikasyonlar izlenmiş ve granülatöz enfeksiyon sekeli ile uyumlu olarak yorumlanmıştı. Sağ böbrek orta-alt pelvikalisiyel sistemde 24x15 mm boyutunda taş izlenen, alt kalisiyel sistemde fokal dilatasyon ve parankimal incelleme görülen hasta nefrolitiazis tanısıyla opere edilmek üzere üroloji kliniğine yatırılmış. Burada yapılan laboratuvar tetkiklerinde idrarda 25 lökosit mevcuttu. Rutin idrar kültürlerinde (kanlı agar ve EMB besiyerinde) üreme olmaması üzerine, steril pyürinin renal tüberküloza bağlı olabileceği düşünülerek bu ön tanı ile konsülte edilen hasta enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırıldı. Anamnezinde daha önce tüberküloz geçirme ve ailede tüberkülozlu hasta öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; tam idrar tetkikinde 30 lökosit görüldü, nitrit ve keton negatif, dansite:1030 idi. İdrar kültüründe üreme olmadı. Postere-anterior akciğer grafisi normaldi. Diğer laboratuvar testleri normaldi. İdrarda ARB testi negatif olarak saptandı. PPD cilt testi 22 mm olarak belirlendi. İdrar örneğinin mikobakteri kültüründe iki hafta sonra Mycobacterium türü (spp.) üredi. Halk Sağlığı Tüberküloz Referans Laboratuvarına gönderilen kültür sonucu Mycobacterium tuberculosis olarak raporlandı. Hastaya renal tüberküloz tanısıyla dördülmajör antitüberküloz ilaç kombinasyonu (izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) başlandı. Hastada önceden saptanan Addison hastalığının abdominal BT'de bilateral adrenal glandlarda amorf kalsifikasyonlar izlenmesi ve granülatöz enfeksiyon sekeli olarak rapor edilmesi nedeniyle tüberküloza bağlı olabileceği düşünüldü, ancak; önceki merkezlerde yapılan incelemeler ve tanımlara yönelik detaylı bilgiye ulaşamadığından kesin yorum yapma imkanı olmadı.

Sunduğumuz olgu Addison hastalığı yönünden Endokrinoloji bölümüne konsülte edildi, hastanın steroid dozunda (1x5 mg/gün) değişiklik önerilmedi, renal tüberküloz tedavisi yönünden kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Genitoüriner tüberkülozu akciğer dışı tüberküloz olgularının yaklaşık %4-17'sini oluşturur. Renal tüberküloz tedavi edilmezse böbrek yetmezliğine kadar giden ağır komplikasyonlara neden olabilir [2].

Altıparmak ve ark.[3] 79 üriner tüberküloz hastasını değerlendirdikleri çalışmada başlangıç semptomlardan klinik tanıya kadar geçen süreyi 9.7± 8.9 ay olarak bildirmişlerdir. Hastalarda en sık görülen semptom ve bulgular hematüri(%80), steril pyüri(%68), dizüri(%52), halsizlik(%52), ateş(%43) ve kostovertebral hassasiyet(%38) olarak bildirmişlerdir. Olguların 50'sinde(%63) Mycobacterium tuberculosis idrardan izole edilirken, diğer olgularda asido-rezistan boyama, histopatolojik inceleme veya polimeraz zincir reaksiyonu ile tanı konmuştur. Hastaların 15'inde(%19) böbrek fonksiyonlarında bozulma, 2 olguda ise son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yapılan geniş serili iki çalışmada renal tüberkülozlu hastalarda PPD cilt testi pozitifliği oranları %88 ile %95 oranında bildirilmiştir. Aynı çalışmada idrar kültürü pozitifliği oranları sırasıyla; %80 ve %90 oranlarında bildirilmiştir [1].

Sunduğumuz olguda renal tüberküloz semptomlarının başlangıcından tanıya kadar geçen süre 2 aydı. Olguda sağ yan ağrısı ve steril pyüri renal tüberkülozla uyumlu bulgular, PPD cilt testi 22 mm olarak belirlendi. Sunduğumuz olguda tanı idrar kültüründe Mycobacterium tuberculosis'in üretilmesi ile kondu. Olgumuzda BT'de saptanan bilateral adrenal glandlarda amorf kalsifikasyonlar ve granülatöz enfeksiyon sekeli Addison hastalığının muhtemelen tüberküloza bağlı olarak geliştiğini düşündürmekteydi, ancak; Addison tanısı aldığı ve takip edildiği merkezden detaylı epikriz temin edilemediğinden kesin olarak doğrulanamadı.

Sunduğumuz olguda renal tüberküloza yönelik antitüberküloz tedavinin 9 aya tamamlanması planlandı. Tombul ve ark.[4] üriner tüberkülozlu 24 hastaya ait klinik özellikleri retrospektif olarak incelemişlerdir. Olguların %20'si asemptomatik iken; semptomatik olgularda en sık saptanan semptomlar; pollakiüri-disüri (%42), yan ağrısı (%33) ve makroskopik hematüri (%12) olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğunda fizik muayene normal iken, olguların %87'de hematüri ve/veya piyüri saptanmıştır. Altı olguda idrarda asido rezistan basil (ARB) pozitif saptanırken, 10 olguda kültürde M.tuberculosis üremiştir. Kesin tanı 14 olguda (%58) mikrobiyolojik yöntemlerle, 10 olguda(%42) ise histopatolojik olarak konmuştur. On hastada hidronefroz, 8 hastada kontrakte mesane, 6 hastada ise renal kalsifikasyon saptanmıştır. Oniki hastaya 9 ay süreyle sadece medikal tedavi (%50) uygulanırken, diğer 12 olguya ilaveten

cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bir hastada son dönem, 2 hastada ise orta derecede böbrek yetmezliği saptanmıştır. Sunduğumuz olgu steril pyüri nedeniyle kliniğimize renal tüberküloz ön tanısıyla yönlendirilmişti, idrarda ARB saptanmazken, idrar kültüründen *Mycobacterium tuberculosis* izole edildi. Olgumuz renal tüberküloza Addison hastalığının eşlik etmesi yönüyle ilginçti. Tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde Addison hastalığının %7-22'sinden sorumludur. Adrenal tüberküloz vücudun herhangi bir yerindeki primer bir odakta tüberküloz basillerinin hematogen veya lenfoid yolla yayılımı sonucunda gelişir. Sıklıkla bilateral bez tutulumuna neden olur. Adrenal bezlerde atrofi ve kalsifikasyon varsa tedavi gerekmezken, adrenal bezlerde genişleme varsa tedavi gerekebilir. Tüberküloza bağlı Addison hastalığında büyük oranda (%94-97 arası) adrenal bezlerde genişleme, daha az oranda (%3-5 arası) atrofi ve kalsifikasyon görülür [5]. Lam ve Lo [6] akciğer dışı tüberküloz olgularında Addison hastalığı sıklığını %6 olarak bildirmişlerdir. Sunduğumuz olguda Addison hastalığı etiyojisine yönelik detaylı bilgi alınmadı, ancak olguda BT'de adrenallerde kalsifikasyonlar izlenmesi ve granülatöz enfeksiyon sekeli olarak rapor edilmesi nedeniyle bu durumun tüberküloza bağlı olabileceğini düşündük. Literatürde tüberküloza bağlı renal tutulum ve Addison hastalığı birlikteliği oldukça nadirdir [7,8]. Tüberküloza bağlı gelişen Addison hastalığı genellikle irreversible düşünülür. Tanıyı koymakta adrenal biyopsi en iyi yöntemdir, ancak; görüntüleme yöntemlerinde bilateral kitle benzeri genişleme ve kalsifikasyon da tanıyı destekler [5].

Türkiye'den Serter ve ark.[8] 61 yaşında bir erkek hastada tüberküloza bağlı Addison hastalığı ve adrenal kitle bildirmişlerdir. Olgunun tanısı adrenektomi sonrasında bezlerin histopatolojik incelenmesi ile konmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak, Addison hastalığı ile birlikte renal tüberkülozun görülebileceği akılda tutulmalı ve surrenal bezlerde granülatöz lezyon ve kalsifikasyon saptanan steril pyüri olan hastalar renal tüberküloz yönünden de araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW, Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, Eight Edition, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2815-16.
2. Sanches I, Pinto C, Sousa M, Carvalho A, Duarte R, Pereira M. Urinary tuberculosis: serious complications may occur when diagnosis is delayed.. Acta Med Port 2015 ; 28: 382-85.
3. Altıparmak MR, Trabulus S, Balkan II, Yalin SF, Denizli N, Aslan G, Doruk HE, Engin A. Urinary tuberculosis: a cohort of 79 adult cases. Ren Fail 2015; 37: 1157-63.
4. Tonbul HZ, Altıntepe L, Selçuk Y, Özbey I, Odabaş AR, Çetinkaya R, Biçki O. Üriner Tüberkülozlu 24 Olguya Ait Klinik Özellikler. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2012; 11: 218-22.
5. Dabrowska A, Tarach J, Prystupa A, Kurowska M. Addison's disease due to tuberculosis of the adrenal glands. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research 2012; 6: 88-92.
6. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy. Clin Endocrinol 2001; 54: 633-39.
7. Engel WJ, Graves RS, Schneider RW. Renal tuberculosis with Addison's disease. J Urol 1951; 66: 735-39.
8. Serter R, Koç G, Demirbaş B, Culha C, Öngören AU, Üstün H, Aral Y. Acute adrenal crisis together with unilateral adrenal mass caused by isolated tuberculosis of adrenal gland. Endocr Pract 2003; 9: 157-61.

To cite this article: Ecevit AN, Comakli H, Gunertem OE. Does a four-days leg pain require a surgery under cardiopulmonary bypass in a 28-years-old person? Acute type A aortic dissection in a young patient. Turk J Clin Lab 2019 10: 265-267.

■ Case Report

Does a four-days leg pain require a surgery under cardiopulmonary bypass in a 28-years-old person? Acute type A aortic dissection in a young patient

28 yaşında bir bireyde dört gündür devam eden bacak ağrısı kardiyopulmoner bypass altında bir cerrahi gerektirir mi? Genç bir hastada akut tip A aort diseksiyonu

Ata Niyazi ECEVİT¹ , Hakan COMAKLI² , Orhan Eren GUNERTEM^{3*} 

¹Ankara University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery , Ankara/TURKEY

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

³University of Health Sciences , Numune Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery , Ankara/TURKEY

Abstract

Type A dissections of the ascending aorta is usually seen in elderly hypertensive patients. This diagnosis may not come to minds in young people with atypical symptoms. We aim to emphasize that this pathology should be kept in mind as a differential diagnosis also in young patients in this case report of an 28-year-old male patient who have right lower extremity pain for last 4 days and diagnosed with acute type A dissection.

Keywords: acute type A dissection; leg pain; young patient

Öz

Tip A aort diseksiyonu genelde yaşlı ve hipertansif hastalarda sıkça görülen bir patolojidir. Atipik semptomları olan genç hastalarda bu tanı akıllara gelmeyebilir. Biz 4 gündür olan bacak ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran ve tip A aort diseksiyonu tanısı olan 28 yaşında bir hastanın olgu sunumunu yaparak bu patolojinin genç hastalarda da ayırıcı tanıda akıllarda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: akut tip A diseksiyon; bacak ağrısı; genç hasta

Corresponding Author*: Orhan Eren Gunertem, University of Health Sciences, Numune Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery , Ankara/TURKEY

E-mail: gunertemeren@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7132-8586

Gönderim: 06.05.2019 Kabul: 09.05.2019

Doi: 10.18663/tjcl.560818

Introduction

Type A dissections of the ascending aorta is usually seen in elderly hypertensive patients. We present the case of an 28-year-old male patient who have right lower extremity pain for last 4 days. When he was referred to the cardiovascular surgery department, a doppler ultrasonography was planned and showed nothing pathological. A dissection flap was seen during transthoracic echocardiographt evaluation. Then a Computed Tomography was planned an revealed a Type A Dissection. Patient was undergo an urgent surgery. Acute type A dissections are uncommon in young patients. We report one rare case of A acute type A dissection in twenty-eight-year-old male in Turkey.

Case Report

A 28-year-old male with a four days history of right lower extremity pain was admitted to our hospital. He had normal body mass index with 59 kg of body weight and 165cm of height. His past medical history was unremarkable. There was no trauma history or genetic disorder. In his physical examinations on admission, heart rate was 110/min, initial blood pressures were 110/90mmHg at both arms, respiration rate was 25/min, body temperature was 36.8 °C. Laboratory test were all normal and right lower extremity pulses were palpable. A diastolic murmur was heard on right parasternal area. During transthoracic echocardiographic evaluation cardiologist suspected dissection flap on ascending aorta. In the light of this finding a computed tomography was planned. The diagnosis of acute type A dissection was established with the help of CT imaging by torn intimal flap from ascending aorta to iliac bifurcation. Celiac, superior mesenteric and left renal arteries were originated from false lumen. He has also a dilated ascending aorta which was measured 5,3cm (Figure 1). An urgent surgery was planned. Under cardiopulmonary bypass supracoronary graft interposition was performed successfully. After surgery patient was followed-up during 2 days in intensive care and 4 days in service room then discharged.

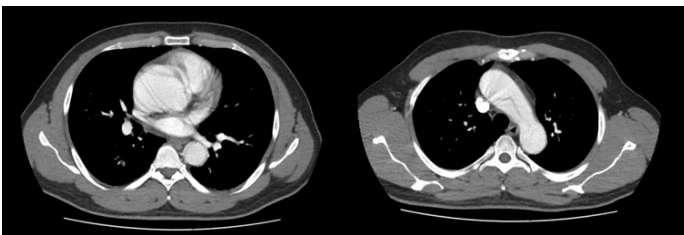


Figure 1. Computed Tomography Images. Intimal flap on ascending aorta was seen.

Discussion

Rarely occurring in the young population, aortic dissection is a condition with many predisposing factors. Age 70 years

or more was an independent predictor for mortality and the in-hospital mortality rate was significantly lower after surgical management compared with medical management until the age of 80 years. For patients aged 80 to 90 years, the in-hospital mortality appeared to be lower after surgical management[1]. Although aortic dissection is rare in patients younger than 40 years of age, young patients with systemic hypertension are at increased risk for this serious and often fatal condition[2]. In young population there were some identifiable risk factors for aortic dissection, including congenital cardiovascular disease, advanced atherosclerosis, vasculitis, trauma, pregnancy, or family history. Westonver et al suggested that young adults with a diagnosis of amphetamine abuse/dependence would be at higher risk for aortic dissection[3]. In their studies with 951 patients, Januzzi and his colleagues showed that compared with patients older than 40 year-old, younger patients were less likely to have a prior history of hypertension however, they were more likely to have Marfan syndrome, bicuspid aortic valve, and prior aortic surgery[4]. Hsin-Yi Wei reported a young patient with systemic lupus erythematosus complicated by aortic dissection[5]. With a case report, Tsai and Sherman postulated that the thrombocytopenia led to spontaneous hemorrhage within the vasa vasorum of the aorta and the subsequent development of aortic dissection[6]. None of the above risk factors was exist in our patient. Acute aortic dissection is a life-threatening disease that is often a diagnostic challenge in emergency departments. Patients with acute aortic dissection often manifest itself with acute-onset severe chest or back pain. Our patient have only a right lower extremity pain and his diagnose was established incidentally during a trans-thoracic echocardiography which planned to clarify the murmur on aortic valve. In the treatment of acute type A aortic dissection, surgery is the most recognized option and associates with lower mortality rates, especially in young patients. For this reason we also decided to perform surgery. Limited number of studies are available in the literature about acute type A aortic dissection in young patients as in our case.

Conclusion

Dissection of the thoracic aorta remains a lethal condition involving the aorta. Moreover, survival after the onset of symptoms is time-dependent and therefore, accurate diagnosis is crucial. Numerous studies have emphasized risk factors and characteristics of acute aortic dissections. However, acute aortic dissection is a rare condition for young population and it has been suggested that they may be more likely to have an atypical presentation. In these population, survival after surgery is better than elderly patients. We report one rare case

of acute type a dissection with an atypical presentation in an 28-year-old child. We believe in that physicians working particularly in the emergency room, should be aware of predisposing factors of acute aortic dissection and its atypical presentations.

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.

*Informed consent was obtained from patient

References




1. Santi Trimarchi et al. Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 784-89
2. Beth A. Vogt et al. Aortic dissection in young patients with chronic hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 374-78
3. Westover AN, Nakonezny PA. Aortic dissection in young adults who abuse amphetamines. *Am Heart J* 2010; 160: 315-21
4. James L. Januzzi, Eric M. Isselbacher, Rossella Fattori et al. Characterizing the Young Patient With Aortic Dissection: Results From the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 665-69.
5. Wei HY1, Chung HT, Wu CT, Huang JL. Aortic dissection complicated with hemothorax in an adolescent patient with systemic lupus erythematosus: case report and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 12-18.
6. Tsai J and Sherman S. Aortic dissection in a young man with immune thrombocytopenic purpura. *J Emerg Med* 2005; 28: 285-88.

To cite this article: Utkan A, Cakici H, Dundar A, Ozkurt B. Metal head fatigue fracture and coin like metal corpora libera in two cases. Is the reason -3 size head usage? Turk J Clin Lab 2019; 10: 268-271.

■ Case Report

Metal head fatigue fracture and coin like metal corpora libera in two cases. Is the reason -3 size head usage?

İki Olguda Metal Baş Yorgunluk Kırığı ve para benzeri metal serbest cisim: neden -3 Baş Kullanımı mı?

Ali UTKAN¹ , Husamettin ÇAKICI² , Abdulrahim DUNDAR¹ , Bulent OZKURT^{1*} 

¹Universtiy of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/TURKEY

²Abant İzzet Baysal University, Department of Orthopaedics and Traumatology

Abstract

We report a very rare and extraordinary complication, metal head fatigue fracture at the site of the socket tip deep border and coin like metal corpora libera in two cases with metal on metal total hip prosthesis. Catastrophic wear at the site of the deep border of the collum socket and coin like loose body originating from the crom-cobalt head resulted with metallosis, osteolysis and failure. The outcomes of the revision operations were satisfactory and the patients returned to their daily activity without discomfort in their hip. Headwear is a well-known result of the metal on metal articulation and may present with instability, metallosis, pain and mechanical symptoms. These incidents might be important to investigate for tribological performance of hip implants in biotribology science. We believe -3 sized metal head usage might be the reason of this catastrophic complication their usage should be avoided in metal on metal arthroplasties.

Keywords: metal head; arthroplasty; fracture; dissociation.

Öz

Metal üzeri metal kalça protezi uygulamalarında çok nadir ve sıra dışı bir komplikasyon olan protez baş yuvasının ucunda oluşan yorgunluk kırığını sunmaktayız. Başın boyun yuvasının derin ucundaki katastrofik aşınması ve burada oluşan para benzeri serbest metal parça metallozis, osteoliz ve yetmezliğe neden olmuştur. Revizyon ameliyatı sonuçları tatminkar olmuş ve hastalar sorunsuzca günlük aktivitelerine dönmüşlerdir. Metal üzeri metal eklemlenmelerde başın aşınması iyi bilinen bir sonuçtur ve instabilite, metallozis, ağrı ve mekanik semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu gibi vakalar biotribolojik olarak kalça implantlarının tribolojik performanslarının araştırılması için önemli olabilir. Bu katastrofik komplikasyonun nedeninin -3 metal baş kullanımı olduğuna ve metal üzeri metal protezlerde kullanılmaması gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: metal baş; artroplasti; kırık; ayrışma

Corresponding Author*: Bulent OZKURT, Universtiy of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Orthopaedics and Traumatology, Ankara/TURKEY

E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6135-1870

Received: 21.03.2019 accepted: 08.04.2019

Doi: 10.18663/tjcl.542753

Introduction

There are numerous reports about the femoral component fractures occurred across the neck or in the stem portion of the implant after total hip arthroplasty (THA) [1]. Also there are many statements of ceramic head fractures in modular implants with ceramic heads [1]. This is the first report of a modular metal head fracture at the site of the socket tip deep border and coin like metal corpora libera due to catastrophic wear. The presentation of an unusual catastrophic wear with the head dissociation at the deep border of the flute of the head, in which the neck of the prosthesis is plugged in two Metal on Metal (MoM) arthroplasties is discussed. Publishing permission and informed consent forms were obtained from both patients.

Case 1

In July 2014, a 48-year-old female patient referred to hospital owing to concerns about increased hip pain and active hip motion limitation, after a total hip arthroplasty implantation five years previously. She declared that the initial results and function of the operation were satisfactory for four years. A progressive hip pain increasing with weight bearing and limping had initiated 10 months before the reference and four months later increasing groin pain and hip active motion limitation aroused.

The patient was an active teacher. She weighed 56 kg and was 167 cm tall. Neurovascular system examination was normal. She had a positive trendelenburg sign and antalgic gait. Although her active flexion was limited to 80° with 0° of rotation, passive ROM was unrestricted but painful at the end of the range with the exception of external rotation. External rotation was limited to 5°. Approximately 1 cm lower limb discrepancy was determined. A result of complete blood count and biochemistry was within normal range, except slightly high white blood cells. Erythrocyte sedimentation rate was 32mm/h, whereas C-reactive protein level was 3,7 mg/dl. Serum chromium, cobalt, and molybdenum levels were 0.77 ng/mL, 0.24 µg/L and 1.20 µg/L, respectively. Preoperative radiographs revealed an uncemented THA with the metal head to be got thinner asymmetrically and deformed and an acetabular component with loosening and severe periprosthetic osteolysis. Periprosthetic osteolysis was also determined around the proximal part of the femoral component. (Figure 1)



Figure 1: Preoperative and postoperative radiographs of the Case 1 revealing periprosthetic osteolysis and asymmetric thinning of the metal femoral head, also metal corpora libera originating from the metal head is lying adjacent to the lateral border of the head.

During the revision THA procedure significant metallosis and both acetabular and proximal femoral osteolysis was detected. (Figure 2) Hypertrophic tissue containing metal debris was removed, and synovectomy was performed as complete as possible. When we dislocated the hip joint we observed that there was severe asymmetrical wearing of the metal head exposing the deep border of the collum socket tip, and a coin like loose body originating from the chromium-cobalt head fits to the deep borders of the flute of the head in which the neck of the femoral prosthesis is plugged. The coin like loose body was floating free adjacent to the head laterally as seen on the preoperative radiographs. (Figure 3) After removal of the metal insert and the screws, the metal shell was easily removed from the osteolytic acetabulum (Figure 2). Gross bone loss detected in acetabulum. Although grossly stable, because of the significant bone loss proximally around the femoral component femoral bone-ingrowth was considered to be ineligible. After the joint debrided and lavaged with a pulstabil lavage system (Zimmer®, Warsaw, IN), the acetabular component was revised to a 54 mm cemented constrained polyethylene liner (BIOMET®, USA) after grafting with 150 cc allograft and metal cage implantation. Also, femoral component was revised to a modular, fully porous coated revision system with excellent distal fixation (ARCOS, BIOMET®, USA) composed of a stem with 16

mm diameter and 150 mm length and a proximal component with 16 mm diameter and 70 mm length. A standard 36 mm metal head was inserted. The functional and the radiological results of the revision operation are satisfactory to date from the point of both the patient and us. The patient returned to her daily activity without discomfort in the hip.

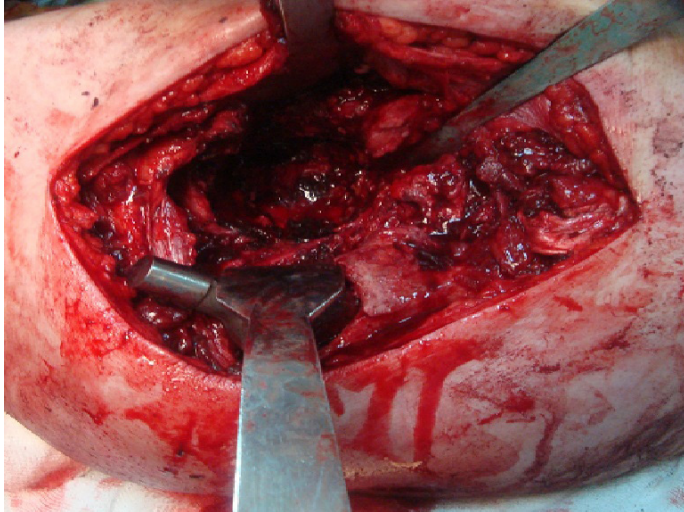


Figure 2: Intraoperative acetabular osteolysis and the metallosis.



Figure 3: Asymmetrical wear of the metal head and the coin like free fragment originating from the head.

Case 2

In May 2012, a 51-year-old male patient referred with progressive intermittent groin pain. He had a history of THA due to osteoarthritis related to bilaterally Perthes disease twelve years ago. He reported that the clinical results and function of the previous THA were satisfactory until March 2011, when he noticed an indefinite hip pain increasing during daily activity. He declared that the hip pain progressed rapidly and localized to groin.

The patient weighed 87 kg and was 178 cm tall. His systemic examination was normal. He had a positive trendelenburg sign and antalgic gait. The ROM of the hip was unrestricted but painful. Lower limb discrepancy was determined to be 1,5 cm. Results of complete blood count and biochemistry

was within normal range. Erythrocyte sedimentation rate was 13mm/h, whereas C-reactive protein level was 2,6 mg/dl. Serum chromium, cobalt, and molybdenum levels were 0.57 ng/mL, 0.34 µg/L and 1.76 µg/L, respectively. Preoperative radiographs revealed an uncemented THA with severe perioperative osteolysis around the acetabular component. (Figure 4)



Figure 4: Preoperative and postoperative radiographs of the Case II revealing periprosthetic osteolysis.

During the revision THA procedure significant metallosis and peri-acetabular osteolysis was detected. Hypertrophic tissue containing metal debris and the synovium were removed. When we dislocated the hip joint we observed the dissociation of the metal head exposing the deep border of the colum socket tip, and a coin like loose body originating from the crom-cobalt head fits to the deep borders of the flute of the head in which the neck of the femoral prosthesis is plugged. The coin like loose body was residing in the deep space of the flute of the metal head. (Figure 5). After the removal of the acetabular component, joint debrided and lavaged, the femoral head was revised to a 56 mm bipolar head (BIOMET®, USA). The functional and the radiological results of the revision operation are satisfactory to date from the point of both the patient and us. The patient returned to her daily activity without discomfort in the hip.



Figure 5: Intraoperative view of the metallozsis, the dissociation of the metal head and the coin like free fragment originating from the head.

Discussion

Metal on metal bearings were introduced in hip arthroplasty in order to overcome the problem of polyethylene wear and relevant complications [2,3], but total hip arthroplasty with metal on metal (MoM) bearing is still being discussed [3,4].

A comprehensive investigation and evolution on the subject of bearing surfaces including advancements in prosthesis wear properties is in progress. However, progressive wear of the components resulting in the failure of the implants is still present. Headwear is a well-known result of the MoM articulation and may present with instability, metallozsis, pain and mechanical symptoms [5].

More than one million MoM arthroplasties were implanted worldwide till now [2]. Recent reports have recommended the discontinuance of MoM arthroplasties due to multiple side effects and complications [6]. Cobalt and chromium ion levels increase three to five times in MoM arthroplasties [2,6]. Patients can develop local reactions to the metal ions leading to pain, aseptic loosening, periprosthetic osteolysis and metal hypersensitivity [3,7]. A large number of adverse local tissue reactions associated with the metal debris generated from the bearing area or tapered junctions have been demonstrated [2,3,6]. Pseudotumors, aseptic lymphocyte-dominated vasculitis associated lesions (ALVAL) and squeaking are the miscellaneous concerns [2,3,6]. Nowadays there is no support for the advantage of MoM arthroplasties in the literature [2].

There are many reports about the fracture of the femoral components after total hip arthroplasty [1]. Also, there are numerous reports about the femoral head fractures in modular implants with ceramic heads [1]. Metal head fractures or dissociations are very rare. There is only one case report about the

fracture of the metal head in a non-modular femoral implant through the weld, which is known to be the site of the metal weakness, in the literature. But, to our knowledge there is no report about the modular head fracture due to catastrophic wear at the site of the collar socket tip deep border. These two cases are the first report on this subject. In both cases, a thinner head structure between the articular surface and the collar socket tip deep border associated with the implantation of a 32 mm sized head and high activity level of the patients may be the probable cause of the head dissociation.

Conclusion

In conclusion, these two cases illustrate a very rare and extraordinary complication of MoM arthroplasties as catastrophic wear at the site of the deep border of the collar socket and a coin-like loose body originating from the chromium-cobalt head resulted in metallozsis, osteolysis and failure and call attention to the possible head fracture risk of 32 mm head size use.

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. Giori N J. Unexpected finding of a fractured metal prosthetic femoral head in a nonmodular implant during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010; 25: 13-15.
2. Lombardi AV Jr, Barrack RL, Berend KR, Cuckler JM, Jacobs JJ, Mont MA, Schmalzried TP. Algorithmic approach to diagnosis and management of metal-on-metal arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2012; 94: 14-18.
3. Gutman G, Hershkovich O, Amit Y, Israeli A. Catastrophic failure due to massive osteolysis of both acetabular and femoral component in a metal-on-metal hip arthroplasty: a demonstrative case report. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013; 23: 225-28.
4. Shetty V, Shitole B, Shetty G, Thakur H, Bhandari M. Optimal bearing surfaces for total hip replacement in the young patient: a meta-analysis. *Int Orthop* 2011; 35: 1281-87.
5. Lanting BA, Springer BD. Catastrophic wear in total hip arthroplasty. Complete wear-through of a metal backed acetabular component: case report. *Orthop Clin N Am* 2012; 23: 63-65.
6. Migaud H, Putman S, Combes A, Berton C, Bocquet D, Vasseur L, Girard J. Metal-on-metal bearing: Is the end of the line? We do not think so. *HSSJ* 2012; 8: 262-69.
7. Alaia MJ, Alan JD. Catastrophic failure of a metal-on-metal total hip arthroplasty secondary to metal inlay dissociation. *J Arthroplasty* 2011; 26: 1-5.

■ Olgu Sunumu

Ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonlarının rezin infiltrasyon tekniği ile tedavisi: olgu sunumu

Management of post-orthodontic white spot lesions with resin infiltration technique: case report

Nur Burcu ULUSOY* 

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Kırıkkale/TÜRKİYE

Öz

Beyaz nokta lezyonları, sabit ortodontik braketlerin kullanımı sırasında yetersiz oral hijyen nedeniyle sık görülen önemli bir komplikasyondur. Resin infiltrasyon (RI) tekniği, rezin materyalin beyaz lezyonun gövdesine infiltre edilmesini sağlayan ve klinik kullanımı yaygınlaşmakta olan bir minimal invaziv restoratif tedavi seçeneğidir. Bu olgu sunumunda, RI tekniğinin klinik uygulama yöntemi ve uzun dönem prognozunun bildirilmesi amaçlanmıştır. On altı yaşında kız hasta, ortodontik tedavi sonrası maksiller ve mandibular dişlerinin labial yüzeylerinde oluşan beyaz nokta lezyonları sebebiyle kliniğimize başvurmuştur. Beyaz lezyonlar, iki seansta RI tekniği (Icon, DMG) ile tedavi edilmiştir. Bu olguda RI tedavisi ile beyaz lezyonların klinik görünümünde belirgin olarak düzelme ve tatmin edici estetik sonuçlar elde edilmiştir. Yirmi dört aylık dönemde bu görünüm değişmeden stabil olarak korunmuş ve lezyonların ilerlemesi engellenmiştir.

Anahtar kelimeler: beyaz nokta lezyonu; dental estetik; rezin infiltrasyonu; mine lezyonları; ortodontik tedavi

Abstract

White spot lesions (WSLs) are common post-orthodontic complications that could be attributed to the lack of oral hygiene with fixed orthodontic appliances. Resin infiltration (RI) technique is an increasingly popular, minimally invasive restorative treatment option that involves penetration of a resin into the body of the WSLs. In this case report, the clinical application method, difficulties during application and long-term evidences of RI technique were described. Sixteen-years-old girl referred to our clinic with WSLs on her maxillary and mandibular anterior teeth following orthodontic treatment. Lesions were treated with RI technique (Icon, DMG) in two sessions. The results of our case showed that RI was significantly improved the clinical appearance of WSLs and generated perfect esthetic results. The clinical appearances of the teeth were stable over the twenty-four-month period and progression of the lesions was inhibited.

Keywords: dental esthetics; enamel lesions; orthodontic treatment; resin infiltration; white spot lesion.

Sorumlu Yazar*: Nur Burcu Ulusoy, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Kırıkkale/TÜRKİYE

E-posta: nurburcudutlu@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-2707-2819

Gönderim:31.05.2018 Kabul: 09.07.2018

Doi: 10.18663/tjcl.429165

Giriş

Beyaz nokta lezyonları, ortodontik tedavi gören hastalarda özellikle sabit aparey kullanımında yaygın görülen bir komplikasyondur. Bu lezyonlar genellikle yetersiz oral hijyen nedeniyle oluşan asidik ortama bağlı olarak, mine yüzeyinde demineralizasyon - remineralizasyon döngüsünün bozulması sonucu meydana gelmektedir. Mine yüzeyi altında demineralize alanlar meydana gelirken, yüzeyde remineralizasyon gerçekleşir ve yüzeydeki kalsiyum, fosfat gibi iyonların yüzey altına difüze olamaması sebebiyle opak görünümlü, pöröz yapıda lezyonlar oluşur [1].

Ortodontik tedavi sonrası beyaz nokta lezyonlarının görülme prevalansı, ölçüm yöntemine, kriterlerine ve önceden mevcut gelişimsel mine defektlerinin ölçüme dahil edilmesine bağlı olarak değişmektedir [2]. Yapılan çalışmalarda hastaların %37'sinde en az bir yeni beyaz nokta lezyonu görüldüğü bildirilmiştir [3]. Lezyonlar çoğunlukla dişlerin labial yüzeyinin servikal ve orta üçlüsünde görülmekte olup, en fazla etkilenen dişler maksiller ve mandibular birinci molarlar, maksiller lateral, mandibular lateral ve mandibular kaninlerdir [4]. Ortodontik tedavi süresi, beyaz nokta lezyonlarının prevalansını ve şiddetini etkilemekle birlikte, lezyonlar sabit aparey tedavisinin ilk dört haftasında gelişebilmektedir [5]. Diş fırçalama ve tükürük akışı sayesinde beyaz mine lezyonlarında remineralizasyon sağlanabilmektedir; fakat lezyonlar çoğunlukla tamamen kaybolmamaktadır [5].

Günümüzde diş çürüğünün tedavisinde geleneksel, geniş restoratif tedavi protokollerinin yerini, koruyucu bir yaklaşıma, non-invaziv veya minimal invaziv yöntemlere bıraktığı görülmektedir. Modern yaklaşıma göre, çürük riskini değerlendirerek koruyucu tedavi uygulamak ve en erken dönemde çürük teşhisi yaparak en az invaziv yöntemle tedavi etmek esastır [6]. Kavitsiyonsuz başlangıç mine çürüklerinin koruyucu tedavisinde topikal florid ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat uygulaması gibi non-invaziv yöntemler uygulanabilmektedir; ancak topikal ajanlar kullanılarak tüm lezyon gövdesinde remineralizasyon sağlanamamaktadır [7]. Beyaz nokta lezyonlarında bir tedavi seçeneği olarak uygulanan mikroabrazyon yönteminin ise fazla miktarda mine dokusu kaybına sebep olabileceği bildirilmiştir [7]. Ayrıca geleneksel rezin kompozit restorasyonlar, veneerler ve kronların minenin tamamen uzaklaştırılıp restorasyonun dentine kadar uzanmasını gerektirmesi sebebiyle, genç hastalarda bu restorasyonların uzun dönemde başarılarının sınırlı olduğu bildirilmiştir [1].

Non-invaziv tedavilere seçenek olarak, ilk olarak Robinson ve ark. (1976) tarafından geliştirilen ve son yıllarda modifiye edilerek klinik olarak kullanılmaya başlanan 'Rezın İnfiltrasyon

(RI)' yöntemi öne çıkmaktadır [8]. Bu tedavi yönteminin amacı, kavitsiyonsuz mine çürüklerinde yüzeydeki porların çürük lezyonunun gövdesi ile beraber tıkanmasının sağlanmasıdır [6]. Bu amaçla yüzeydeki kalın ve hipermineralize mine dokusu asitlenerek uzaklaştırılır ve açığa çıkan demineralize dokudaki mikroporöziteler rezin infiltrant ile doldurulur [9]. Rezın infiltrant olarak, düşük viskozitesi ve yüksek yüzey gerilimi sayesinde mineye çok iyi penetrasyon sağlayan ve ideal bir rezin hidrofilitik materyal olan trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) monomeri kullanılmaktadır [9]. Rezın uygulaması sonucunda mine ve poröz yapılar arasındaki ışığın kırılma katsayısı farkı azalmaktadır ve lezyon çevresindeki sağlam dokulara benzer translüsenesi ve renkte izlenmektedir [10].

Yapılan çalışmalarda RI'un ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonlarının yanı sıra hipoplazik defektler ve florozis vakalarında da uygulanabileceği bildirilmiştir [6].

Bu olgu sunumunda, üst ve alt anterior dişlerde ortodontik tedavi sonrası oluşan beyaz nokta lezyonlarının RI yöntemi ile tedavisi ve iki yıllık takip sonuçlarının bildirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

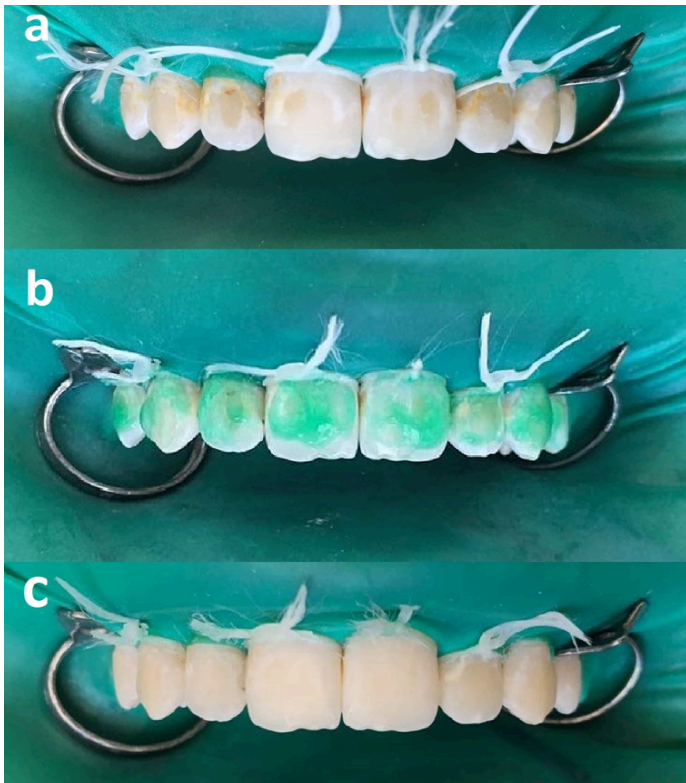
14 yaşında kız hasta, 2015 yılında ön dişlerinin estetik olmayan görünümü nedeniyle Kırkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalına başvurmuştur. Hastadan alınan anamnezde, herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı ve ortodontik tedavisinin bir hafta önce sona erdiği öğrenilmiştir. Yapılan intraoral muayenede, maksiller ve mandibular keser, kanin ve birinci premolar dişlerin labial yüzeylerinde debonding sonrası braketlerin sınırlarını takip eden beyaz nokta lezyonları tespit edilmiştir (Şekil 1). Ayrıca servikal bölgelerde, yüzeyel doku kaybı olmayan, kireç beyazı veya sarı renkte başlangıç mine lezyonları gözlenmiş olup, tüm lezyonların Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemine (ICDAS II) göre Kod 2 grubuna dahil olduğu belirlenmiştir. Radyografik muayenede ise maksiller sağ lateral, mandibular sağ santral ve lateral dişlerde proksimal yüzeylerde dentin çürüğü (ICDAS II Kod 5) tespit edilmiştir.



Şekil 1: Hastanın başlangıç intraoral fotoğrafı

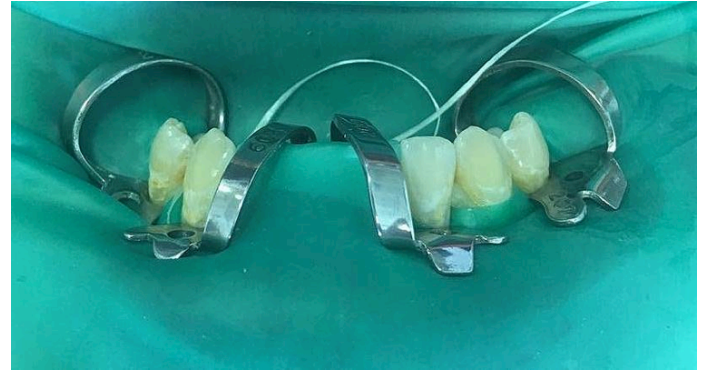
Öncelikle, hasta ve velisi bilgilendirilmiş ve yazılı olarak imzalı onam alınmıştır. Tedavi planlamasına göre, iki seans periodontal tedavinin ardından, kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat jel preparatı (GC Tooth Mousse, Tokyo, Japonya) kullanımına başlanmıştır. Bir ay takip sonrasında beyaz nokta lezyonlarında gerileme sağlanmadığından, hastaya RI tedavisinin uygulanmasına karar verilmiştir. Dentin çürükleri bulunan dişlerin ise kompozit materyal ile restoratif tedavisi planlanmıştır.

Tedavide ilk olarak diş yüzeyleri polisaj patı ve periodontal lastik kullanılarak temizlenmiş ve maksiller keser, kanin ve birinci premolar dişler rubber-dam ile izole edilmiştir (Şekil 2a). İzole edilen mine yüzeylerine %15'lik hidroklorik asit jel (Icon-Etch, DMG, Hamburg, Almanya) 2 dakika süreyle uygulanmış ve 30 saniye boyunca yıkanmıştır (Şekil 2b). Ardından yüzeyler basınçlı havayla kurutulmuş ve etanol içerikli materyal (Icon-Dry, DMG, Hamburg, Almanya) yüzeylere uygulanarak 30 saniye beklenmiştir (Şekil 2c). Böylece yüzeydeki su tabakasının tamamen uzaklaşması sağlanmıştır. Yüzeydeki opasitelerin renginin düzeltilerek optimize edilebilmesi için bu işlemler iki kez yinelenmiştir. Dişlerde istenilen yüzey görüntüsü elde edildikten sonra, Resin İnfiltrant (Icon-Infiltrant, DMG, Hamburg, Almanya) yüzeylere 3 dakika boyunca fırçası yardımıyla tatbik edilmiştir. Daha sonra infiltrantın hava kurutması ile yüzeye homojen biçimde yayılması sağlanmış ve diş ipi yardımıyla interproksimal alanlar temizlenmiştir. Yüzeylerin 40 saniye süreyle ışıkla polimerizasyonu sonrasında, resin infiltrant 1 dakika boyunca tekrar uygulanmış ve polimerize edilmiştir. Son olarak, gren boyutu kalından inceye doğru azalan diskler, silikon lastikler ve arayüz zımparaları (Super-Snap Rainbow Technique Kit Shofu, Japonya) kullanılarak mine yüzeylerinin polisajı yapılmıştır.



Şekil 2: Maksiller dişlere uygulanan tedavi basamakları (a) Rubber-dam izolasyonu (b) Icon-Etch uygulaması (c) Icon-Dry uygulaması

Tedavinin ikinci seansında, mandibular sol lateral ile mandibular sağ ve sol kanin ve birinci premolar dişlere, rubber-dam izolasyonu altında maksiller dişlere benzer şekilde RI tedavi basamakları uygulanmıştır (Şekil 3). Son olarak, proksimal yüzeylerinde dentin çürüğü bulunan maksiller sağ lateral, mandibular sağ santral ve lateral dişlerin kompozit rezin (Singlebond Universal Bond, Filtek Ultimate Universal Restorative, 3M ESPE, ABD) ile restorasyonu yapılmış ve tedaviler tamamlanmıştır (Şekil 4). İki yıl boyunca düzenli aralıklarla takip edilen dişlerde 12 ay sonra hiçbir klinik veya radyografik değişim görülmezken, 24 ay sonunda yapılan tüm restorasyonların bozulmadan korunduğu ve renginde değişim olmadığı izlenmiştir.



Şekil 3: Mandibular dişlerin tedavi öncesi alınan fotoğrafı



Şekil 4: Hastanın tedavisi sonrası intraoral fotoğrafı

Tartışma

Ortodontik tedavi gören hastalarda oral hijyenin yetersizliği nedeniyle, dişlerin mine tabakasında beyaz nokta lezyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır [2]. Bu durum estetik görünümü olumsuz yönde etkilemekle birlikte, demineralizasyonun ilerlemesi halinde kaviteyolu mine/dentin çürüklerinin oluşumuna neden olabilmektedir.

Ortodontik tedavi sonrasında görülen beyaz nokta lezyonlarına çoğunlukla genç hastalarda rastlanmakta olup, tedavisinde topikal ajanlar yetersiz kalmakta, protetik tedaviler ise önerilmektedir [1]. Başlangıç çürüklerine bağlı beyaz lezyonların

tedavisinde önerilen diğer yöntemler ise beyazlatma ve mikroabrazyondur. Karbamid peroksit veya hidrojen peroksit içeren ajanların diş yüzeyine uygulandığı beyazlatma tedavisi ile daha estetik sonuçlar elde edilmeye çalışılsa da, bu yöntemin demineralize diş yapısının güçlendirilmesinde etkili olmadığı belirtilmiştir [11]. Mikroabrazyon yönteminde demineralize mine dokusunun uzaklaştırılması amacıyla, % 18'lik hidroklorik asit aşındırıcı materyal ile karıştırılıp beyaz lezyon üzerine uygulanmaktadır [12]. Ancak bu yöntemin yalnızca yüzeysel mine tabakasında etkinlik sağlayabildiği, başlangıç çürüklerinin (>0.2 mm) uzaklaştırılması için yeterli olmadığı bildirilmiştir [11, 12]. Bunlara ek olarak okluzal yüzeyde bulunan başlangıç mine lezyonlarında kullanılan konvansiyonel pit ve fissür örtücüler, yüzeysel bir koruyucu tabaka şeklinde izlenmekte olup lezyonun gövdesine diffüze olamamaktadır [6].

Bu yöntemlere alternatif olarak geliştirilen RI yöntemi, mine yüzeyindeki porların lezyon gövdesiyle beraber tıkanmasını sağlar ve daha kuvvetli bir bağlanma elde edilir [6, 13]. Böylece bir difüzyon bariyeri oluşturularak demineralize mine yapısı güçlendirilir. Yapılan bir çalışmada, çürük lezyonlarında RI etkinliğinin mine-dentin birleşimine kadar uzandığı bildirilmiştir [13]. Bu sayede lezyonun karyojenik ortamda bile daha yavaş ilerlediği öne sürülmüştür [13].

Yapılan bir in vitro çalışmada, beyaz nokta lezyonlarının rengindeki opasitenin giderilmesinde, tükürük etkisi ile remineralizasyon, günlük % 0.05'lik florid solüsyonu uygulaması, haftalık % 2'lik florid jel uygulaması ve RI tedavisinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır [14]. Çalışmada, dişlerdeki opak rengin maskelenmesinde RI tedavisinin diğer tüm yöntemlerden daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tedavi edilen dişlerin yenido asit atağına maruz kalması sonrası en az renk değişimi, RI grubundaki dişlerde tespit edilmiştir [14].

Yetkiner ve ark. (2014) yaptıkları in vitro çalışmada, beyaz nokta lezyonlarının tedavisinde RI, mikroabrazyon ve floridin etkinliğini karşılaştırmıştır. Buna göre; RI ve mikroabrazyon uygulanmış dişlerde opak görünümün kaybolduğu; fakat yalnızca RI uygulanan dişlerde rengin stabil olarak kaldığı tespit edilmiştir [15]. Benzer olarak Senestraro ve ark. (2013) yaptıkları in vivo çalışmada, post-ortodontik beyaz nokta lezyonlarının RI tedavisinde 2, 6, ve 12 aylık takip sonucunda renk değişikliği görülmediğini bildirmiştir [1]. Bu olgu sunumunda, infiltre edilmiş lezyonlar 24 ay süreyle gözlemlenerek, RI sonucu elde edilen rengin stabil kaldığı izlenmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, debonding sonrasında tespit edi-

len beyaz nokta lezyonlarının farklı şiddetlerde izlenebileceği, bu nedenle yapılan RI tedavisi sonrasında farklı sonuçlar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir [16]. Bu çalışmada genel olarak tüm dişlerde estetik görünümde iyileşme sağlanmış; ancak çok şiddetli opasitelerde lezyon gövdesinin tamamının rezin ile doldurulamaması sebebiyle opak görünümün tam olarak kaybolmadığı belirtilmiştir [16]. Bununla beraber hafif ve orta şiddetli beyaz lezyonlarda ICDAS II skorunun 2'den, 1 veya 0'a kadar gerilediği görülmüştür [16]. Beyaz lezyonların infiltrasyonunda, estetik görünümün yanı sıra lezyonun aktivitesindeki değişim de göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer olarak, sunduğumuz bu olguda çok şiddetli lezyonların tamamen kaybolmadığı, ancak 24 aylık takipte çürük ilerlemesinin durdurulduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak RI tedavisi ile beyaz nokta lezyonlarının klinik görünümünde belirgin olarak düzelleme ve tatmin edici estetik sonuçlar elde edilmiştir.

Çıkar Çatışması / Finansal Destek Beyanı

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

Kaynaklar

1. Senestraro SV, Crowe JJ, Wang M, et al. Minimally invasive resin infiltration of arrested white-spot lesions: a randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc* 2013; 144: 997-1005.
2. Höchli D, Hersberger-Zurfluh M, Papageorgiou SN, Eliades T. Interventions for orthodontically induced white spot lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod* 2017; 39: 122-33.
3. Willmot DR, Brook AH. The incidence of post-orthodontic demineralized enamel lesions in an orthodontic clinic. *J Dent Res* 1999; 78: 1049.
4. Mizrahi E. Surface distribution of enamel opacities following orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1983; 84: 323-31.
5. Ogaard B, Rolla J, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1. Lesion development. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 94: 68-73.
6. Doméjean S, Ducamp R, Léger S, Holmgren C. Resin infiltration of non-cavitated caries lesions: a systematic review. *Med Princ Pract* 2015; 24: 216-21.
7. Akin M, Basciftci FA. Can white-spot lesions be treated effectively? *Angle Orthod* 2012; 82: 770-75.
8. Robinson C, Hallsworth AS, Weatherell JA, Künzel W. Arrest and control of carious lesions: a study based on preliminary experiments with resorcinol-formaldehyde resin. *J Dent Res* 1976; 55: 812-18.



9. Meyer-Lueckel H, Paris S. Progression of artificial enamel caries lesions after infiltration with experimental light curing resins. *Caries Res* 2008; 42: 117-24.
10. Paris S, Meyer-Lueckel H. Masking of labial enamel white spot lesions by resin infiltration-A clinical report. *Quintessence Int* 2009; 40: 713-18.
11. Kalender B. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics* 2017; 3: 58-65.
12. Sundfeld RH, Croll TP, Briso AF, de Alexandre, RS, Neto DS. Considerations about enamel microabrasion after 18 years. *Am J Dent* 2007; 20: 67.
13. Paris S, Meyer-Lueckel H. Infiltrants inhibit progression of natural caries lesions in vitro. *J Dent Res* 2010; 89: 1276-80.
14. Torres CRG, Borges AB, Torres LMS, Gomes IS, de Oliveira RS. Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on the colour masking of white spot lesions. *J Dent* 2011; 39: 202-07.
15. Yetkiner E, Wegehaupt F, Wiegand A, Attin R, Attin T. Colour improvement and stability of white spot lesions following infiltration, micro-abrasion, or fluoride treatments in vitro. *Eur J Orthod* 2014; 36: 595-602.
16. Neuhaus KW, Graf M, Lussi A, Katsaros C. Late infiltration of post-orthodontic white-spot lesions. *J Orofac Orthop* 2010; 71: 442-47.



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 belirtilmez (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 Psychiatics, 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. Deneylerin 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
Ortaođu Hastanesi



Sevgiyle, Bilgiyle, Güvenle...