



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR
Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa Deniz

EDİTÖRLER
Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç. Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç. Dr. Feridun AKKAFA
Doç. Dr. M. Ali EREN
Dr. Öğr. Üyesi. Evren BÜYÜKFIRAT

Citation Abbreviation: **J Harran Univ Med Fac**
Yılda üç kez yayınlanır/Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Mustafa DENİZ

e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.gov.tr/hutfd>

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof.Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç.Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç.Dr. Feridun AKKAFA
Doç.Dr. M. Ali EREN
Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT - İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN - İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKÖY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile Yıldız ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR - Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN - Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER - Mersin
Prof.Dr. Hasan KARSEN - Şanlıurfa
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKCÜOĞLU - Şanlıurfa
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa

Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mustafa GÖZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL - Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tefik SABUNCU - Şanlıurfa
Prof.Dr. Uğur E. İŞKAN - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM - Diyarbakır
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Doç.Dr. Cemil ERTÜRK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Doç.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa

Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Kabil SHERMATOV - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT - Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Şanlıurfa
Doç.Dr. Neşe Gül HILALI - Şanlıurfa
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi OZ - Zonguldak
Dr.Öğr.Üyesi Ataman GÖNEL - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU - Gaziantep
Dr.Öğr.Üyesi Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Halil AY - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi İsmail KOYUNCU - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi"nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by:

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atf Dizini, Index Copernicus

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayımlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayımlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayımlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Material and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt,

sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Türkiye’de yayımlanan dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 14 (3), 160-170.

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm:

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahya Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.

2) Friedman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açıkları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf “şekil” olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunların ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should not exceed 100 characters in original articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the

study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e- mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("<http://www.bilimterimleri.com/>) The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000* 400 10 40 Case report 2000* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review** - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.gov.tr/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.gov.tr/hutfd>) during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

İçindekiler / Index

Cilt 15, Sayı 3, 2018
Vol Issue

Araştırma Makalesi / Research Article

1. Anti-genotoksik and anti-cytotoxic potential of black cumin seed (*Nigella sativa*) extract on aluminum-exposed human lymphocyte cells
Alüminyum toksisitesine maruz bırakılmış insan lenfosit hücrelerinde çörek otu (Nigella sativa) ekstraktının anti-genotoksik ve anti-sitotoksik etkileri
Sayfa 103-110
Hakim Çelik, Cahit Bağcı, Abdurrahim Koçyiğit, İsmail Koyuncu, Ali Ziya Karakılıç
2. Foramen zygomaticoorbitale, foramen zygomaticotemporale, foramen zygomaticofaciale insidansı ve foramen zygomaticofaciale için güvenli bölge tayini
The incidence of foramen zygomaticoorbitale, foramen zygomaticotemporale, foramen zygomaticofaciale and safe zone determination for foramen zygomaticofaciale
Sayfa 111-115
Serdar Babacan, Nazan Güner, Nilgün Tuncel Çini, İker Mustafa Kafa
3. İstanbul'da üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesi maliyet analizi
The cost analysis of a third level neonatal intensive care unit in Istanbul
Sayfa 116-124
Mahmut Demir, Özgül Salihoğlu
4. Tip 2 diyabetes mellitusun plazma fibrinojen düzeyine etkisi
The impact of type 2 diabetes mellitus on plasma fibrinogen level
Sayfa 125-128
Eren Gürkan, Birsal Kavaklı
5. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda patent duktus arteriosus sıklığı ve klinik sonuçlara etkisi: üçüncü düzey bir merkezin verileri
The incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in very low birth weight infants and its impact on clinical outcomes: data from a third level center
Sayfa 129-133
Ufuk Çakır, Cüneyt Tayman, Buse Özer Bekmez, Mehmet Büyüktiryaki
6. Diagonal earlobe crease is associated with increased mean platelet volume
Diagonal kulak memesi kırışması artmış ortalama trombosit hacmi ile ilişkilidir
Sayfa 134-139
Selim Kul, Muhammet R. Sayın, İhsan Dursun, Sinan Şahin, Doğuş Hemsinli, Cihan Aydın, Ahmet Hakan Ateş
7. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* sepsisin risk faktörleri, laboratuvar bulguları, mortalite oranları ve zaman içindeki antibiyotik dirençlerinin araştırılması
The investigation of risk factors, laboratory findings, mortality rates and antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae sepsis in neonatal intensive care unit
Sayfa 140-144
Hüseyin Gümüş, Halil Kazanasmaz
8. Çocuklarda çift toplayıcı sistemlerde girişimsel yaklaşımlar: klinik deneyimlerimiz ve literatürün gözden geçirilmesi
Interventional approaches in duplicated renal collecting systems in children: our clinical experiences and review of the literature
Sayfa 145-150
Sefer Tolga Okay, Esra Özçakır, Serpil Sancar, Hakan Erdoğan, Mete Kaya
9. Hiperbarik tıp kliniğine yapılan diyabetik ayak konsültasyonlarının analizi ve etkinliğinin değerlendirilmesi
Assessment of the analysis and the effectiveness of the consultations which sent to the hyperbaric medical clinic on diabetic foot
Sayfa 151-155
Ali Erdal Güneş
10. Aşırı aktif mesane hastalarında idrar nerve growth faktör düzeyi ve semptomlarla ilişkisi
Urine nerve growth factor level and relation with overactive bladder disease symptoms
Sayfa 156-160
Eyyüp Sabri Pelit, Erem Kaan Başok, Banu İşbilen Başok, Asif Yıldırım, Fatma Çetin Pelit
11. Üriner sitoloji raporlamasında Paris sistemi ne kadar etkin?
How effective the Paris system in urinary cytology reporting?
Sayfa 161-165
Ayşegül Aksoy Altınboğa, Aydan Kılıçarslan, Nuran Süngü, Hayriye Tatlı Doğan, Bahri Gök, Berrak Gümüşkaya
12. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğinin araştırılması
To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration
Sayfa 166-175
Müslüm Toptan, Ahmet Satıcı, Ayhan Sağlık

13. The association between blood homocystein-paraoxonase levels and the polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and paraoxonase 1 genes in Alzheimer's disease patients
Alzheimer hastalarında serum homosistein ve paraoksonaz seviyeleri ile mthfr ve pon 1 gen polimorfizminin klinik ile korelasyonu
Sayfa 176-181
Hasan Bayındır, Gülay Güleç Ceylan, Salim Neşelioğlu
14. 25-OH Vitamin D düzeyi ölçümünde radyopak madde interferansının deneysel araştırılması
Experimental research of interference associated with radiopaque material on 25-OH Vitamin D blood level
Sayfa 182-185
Ataman Gönel
15. Biyofilm pozitif Staphylococcus epidermidis icaa gen ekspresyonuna, Lactobacillus acidophilus atcc 4356 kökeninin etkisinin in-vitro incelenmesi
Investigation of in-vitro effects of Lactobacillus acidophilus atcc 4356 strain on icaa gene expression of biofilm positive Staphylococcus epidermidis
Sayfa 186-189
Mehmet Demirci, Akın Yiğın
16. Total diz artroplastisinde periartiküler enjeksiyon deneyimlerimiz
Periarticular injection experience in total knee arthroplasty
Sayfa 190-193
Nuray Altay, Mehmet Akif Altay, Evren Büyükfırat, Mahmut Alp Karahan
17. Subfoveal koroid neovaskülarizasyonlu yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulaması
Photodynamic therapy in age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization
Sayfa 194-198
Fatih Mehmet Adıbelli, Michael Halpert
18. Keçiboynuzu ekstrelerinin insan servikal kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkileri
Antiproliferative and cytotoxic effects of carob extracts on human cervical cancer cells
Sayfa 199-206
Hatice Gümüşhan Aktaş
19. Romatoid artrit tanısı için kan sayım değerleri, sitrik sitrülün peptid (ccp) için referans olabilir mi?
Can complete blood count be a reference for citric citrullin peptide (ccp) in the diagnosis of rheumatoid arthritis?
Sayfa 207-210
Serap Satış
20. Müdavi hekim ve konsültan hekim olarak gerçekleştirilen tıbbi genetik konsültasyonlarının değerlendirilmesi
Assessment of medical genetic consultations as primary treating physician and consulting physician
Sayfa 211-215
Evren Gümüş
21. Nd:YAG lazer arka kapsülotomi boyutunun refraksiyon ve göz içi basınç değerleri üzerine etkisi
Influence of size of Nd:YAG laser posterior capsulotomy on refraction and intraocular pressure values
Sayfa 216-220
Mehmet Uğur Işık
22. Miyokardiyal köprülenme ve miyokardiyal repolarizasyon ilişkisi
The relationship between myocardial bridges and myocardial repolarization
Sayfa 221-225
Mustafa B. Taşcanov, Fatih Güngören, M. Emre Erkuş
23. Yoğun bakım ünitesinde antidepresan ilaç kullanımına bağlı akut zehirlenme tanılı olguların geriye dönük analizi
Retrospective analysis of cases diagnosed with acute poisoning due to antidepressant drug use in intensive care unit
Sayfa 226-229
Mehmet Kenan Erol, Mahmut Alp Karahan, Evren Büyükfırat, Nuray Altay
24. Bir üniversite hastanesine KOAH alevlenme ile yatan hastaların genel özelliklerinin incelenmesi
Examination of the general characteristics of patients hospitalized with acute COPD exacerbation in a university hospital
Sayfa 230-235
İdris Kırhan, Fatih Üzer
25. Non-kardiyak iskemik inmeli hastalarda prognoz ile troponin ilişkisi
Prognosis and troponin relationship in non-cardiac ischemic stroke patients
Sayfa 236-240
Mustafa Ceylan, Ahmet Yalçın
26. Seroprevalence of hepatitis and HIV in people admitted to Diyarbakır state hospital
Diyarbakır devlet hastanelerine başvuran kişilerde hepatit ve HIV seroprevelansi
Sayfa 241-244
Veysel Eratilla, Mehmet Sinan Doğan, Elif Eratilla
27. Nontravmatik femur kırığı hastalarında mortalite ve hastanede kalış süresini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesi
Investigation of risk factors affecting mortality and duration of hospital stay in nontraumatic femoral fracture patients
Sayfa 245-249
Mehmet Tepe, Mevlüt Doğukan, Öznur Uludağ, Mehmet Duran, Abuzer Uludağ

28. Comparison of pregnancy and neonatal outcome in spontaneous and invitro fertilization (IVF) twin pregnancies
Spontan ve invitro fertilizasyon ikiz gebeliklerinde gebeliğe ait ve neonatal verilerin karşılaştırılması
Sayfa 250-254
Coşkun Şimşir, Ziya Kalem, Batuhan Bakırarar, Müberra Namlı Kalem
29. Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin erken dönem sonuçları ve komplikasyonları
Outcomes and complications of transarterial chemoembolization on colorectal cancer with liver metastases
Sayfa 255-258
Muhammet Arslan, Serkan Değirmencioğlu, Muhammed Tekinhatun, Atike Gökçen Demiray

Olgu sunumu / Case Report

1. Successful treatment of paliperidone palmitate induced akathisia with mirtazapine: A case report
Paliperidon palmitat enjeksiyonu sonrası gelişen akatizinin mirtazapinle başarılı tedavisi: Bir olgu sunumu
Sayfa 259-261
Hamza Ayaydın, Şermin Bilgen Ulgar
2. Sekonder infertil bir kadında dev myom vakası
A case report of giant myoma in a secondary infertile woman
Sayfa 262-264
Hacer Uyanıkoğlu, Güler Çakmak, Emine Bihter Gündoğdu
3. G6PD eksikliği olan hastada favizme bağlı aneminin spontan düzelmesi
The anemia improved spontaneously dependent on the favism in patient with G6PD deficiency
Sayfa 265-268
Mahmut Demir, Ahmet Güzelçiçek, Hüseyin Gümüş, Halil Kazanasmaz, Abdullah Solmaz
4. Improvement in school failure in a child after EMDR therapy of a mother
Bir annenin EMDR terapisi sonrası çocuğunun okul başarısızlığında dramatik düzelme
Sayfa 269-272
Şermin Bilgen Ulgar, Hamza Ayaydın

Anti-genotoxic and anti-cytotoxic potential of black cumin seed (*Nigella sativa*) extract on aluminum-exposed human lymphocyte cells

Alüminyum toksisitesine maruz bırakılmış insan lenfosit hücrelerinde çörek otu (*Nigella sativa*) ekstraktının anti-genotoksik ve anti-sitotoksik etkileri

Hakim ÇELİK¹ , Cahit BAĞCI² , Abdurrahim KOÇYİĞİT³ , İsmail KOYUNCU⁴ , Ali Ziya KARAKILÇIK¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Abstract

Background: The third most common element in the world, aluminum (Al), causes genotoxicity, cytotoxicity, and oxidative stress when its accumulation increases in the body. Conversely, *Nigella sativa* seeds (NSS) are a unique source of potent antioxidants, such as thymoquinone (TQ) and phenolic compounds. It is currently unclear if NSS have protective potential against the toxic effects of Al. Therefore, this study aimed to assess the anti-genotoxic and anti-cytotoxic effects of the methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (NSE) at different concentrations in human peripheral blood lymphocyte cells (PBL) against Al toxicity in *in vitro* conditions.

Material and Methods: A comet assay, micronucleus test, DNA fragmentation analyses, and methyl-thiazol-tetrazolium (MTT) assay were used to evaluate the anti-genotoxic, anti-cytotoxic, and anti-clastogenic effects of NSE against the Al toxicity.

Results: The obtained data showed that Al had genotoxic and cytotoxic effects at 100 µM of concentration ($p < 0.05$) and that NSE at low concentrations (0.1–2 µg/mL) had anti-genotoxic and anti-clastogenic effects against Al-toxicity ($p < 0.05$). It was also observed that NSE at or above 2 µg/mL of concentration had genotoxic effects and that NSE at or above 5 µg/mL of concentration had cytotoxic effects ($p < 0.05$).

Conclusions: This study recommends that the use of materials made of Al should be restricted and that NSS should be consumed in low quantities to neutralize Al toxicity.

Keywords: Aluminum toxicity, *Nigella sativa*, Genotoxicity, Cytotoxicity.

Öz.

Giriş: Dünyadaki en yaygın üçüncü element olan alüminyum, vücutta biriktiğinde genotoksikite, sitotoksikite ve oksidatif strese neden olmaktadır. Çörek otu ise timokinon ve fenolik bileşikler gibi güçlü antioksidanların kaynağı olduğu bilinmektedir. Ancak çörek otunun, alüminyum toksisitesine karşı koruyucu etkiye sahip olup olmadığı henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle, çalışmamızda alüminyum toksisitesine karşı çörek otunun anti-genotoksik ve anti-sitotoksik etkilerini *in vitro* hücre kültürü ortamında araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: İnsan lenfosit hücrelerinde, alüminyum toksisitesine karşı, çörek otunun antisitotoksik ve antijenotoksik etkileri, alkali tek hücre elektroforez yöntemi (comet assay), mikronükleus test, metil tiyazol tetrazolium (MTT) test ve DNA fragmentasyon analizi ile çalışıldı.

Bulgular: Elde edilen bulgular, alüminyumun 100 µM'da genotoksik ve sitotoksik etkili olduğunu ($p < 0,05$) ve düşük konsantrasyonlarda (0,1-2 µg / mL) çörek otu ekstraktının alüminyum toksisitesine karşı anti-genotoksik ve anti-klastojenik etkilere sahip olduğunu göstermektedir ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışma, genotoksik ve sitotoksik etkilerinden dolayı alüminyumdan yapılmış malzemelerin kullanımının kısıtlanması ve alüminyum toksisitesini nötralize etmek için düşük miktarlarda çörek otunun tüketilmesi gerektiğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum toksisitesi, Çörek otu, Genotoksikite, Sitotoksikite.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hakim Çelik

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa,
Türkiye

Tel: +90 532 762 45 83

E-mail: hakimcell@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Introduction

Aluminum (Al), which is one of the most abundant elements found in the Earth's crust, is an unnecessary element that is toxic to living organisms (1,2). As Al is broadly dispersed in the environment and used widely in daily life, humans are often exposed to it (3–5). The human body obtains Al through occupational exposure and from cosmetics, toothpaste, inhaled fumes, drinking water, processed foods, antiperspirants, and adjuvants in various pharmaceutical agents and parenteral preparations (1,2,4–6). The increasing use of Al cans, foils, and vessels in the preparation and storage of food increases this intake; the acidity, saltiness, or increased alkalinity of food increases it further (2,7). Al is known to accumulate in all human tissues and to be toxic to various organ systems, including the lung, bone, brain, liver, heart, muscle, kidneys, and blood cells (1,4,5,8).

While Al is a redox-inactive metal, it is thought to have strong pro-oxidant activity (1,2,9). It modulates the ability of pro-oxidant metals (such as iron and copper) to boost metal-based oxidative stress (OS), and it causes oxidative damage by binding to them (1,10,11). There is strong evidence that Al forms the Al superoxide anion complex, which is a more potent oxidant than superoxide anion on its own, as this superoxide anion complex promotes the formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals, which generate OS (1,9). It is also known that increased OS can lead to DNA damage, rising sensitivity to apoptosis, which can result in mutagenic, cytotoxic, or carcinogenic events, and the attenuation of DNA repair mechanisms (1,11,12). Studies have indicated that medicinal plants with antioxidant and/or free radical scavenging properties should be used to mitigate metals that induce intoxication.

In many countries in Western Asia, Eastern Europe, the Middle East, and the Mediterranean, black cumin (*Nigella sativa* L.), which belongs to the botanical family of Ranunculaceae, has long been used in folk medicine and in the flavoring of breads and pickles (13). *Nigella sativa* seeds (NSS) have many important active ingredients that exhibit strong antioxidant and free radical scavenging properties, such as thymol, carvacrol, quercetin, nigelline, nigellidine, thymoquinone (TQ) (30–48%), dithymoquinone, thymohydroquinone, dithymoquinone, and nigellimine N-oxide (14–16). Previous studies have identified the many medical properties of NSS, which include immune stimulation and anti-cancer, antioxidant, antidiabetic, anti-microbial, and anti-inflammatory effects (15,17–19). It has been reported that NSS, and TQ as their active ingredient, inhibit lipid peroxidation in the membranes of tissues (20). It has also been indicated that their free-radical scavenging capability is as effective as that of superoxide dismutase (21,22).

As mentioned above, several studies have demonstrated the cytotoxic and genotoxic effects of Al. However, no study has investigated the efficacy of the methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (NSE) against the genotoxic and cytotoxic effects of Al in human peripheral blood lymphocyte cells (PBLC). For this reason, the current study aimed to investigate the anti-genotoxic and anti-cytotoxic effects of NSE against the cytotoxic and genotoxic effects of Al in *in vitro* conditions.

Material and Methods

Chemical

RPMI 1640 Medium, Histopaque 1077, aluminum chloride (AlCl₃), and phytohemagglutinin (PHA-M) were obtained from Sigma-Aldrich (Seelze, Germany). In addition, all other reagents that were used in this study were of analytical grade.

Preparation of AlCl₃ Solution

A stock solution of 500 mM of AlCl₃ was prepared in distilled water. The stock AlCl₃ solution was diluted with RPMI 1640 Medium in the processing of the experimental analyses.

Preparation of NSE

The NSS were purchased from a local herbalist in Saniurfa, Turkey. After they were botanically identified and authenticated, the seeds (100 g) were washed, dried, and crushed into a fine powder with an electric grinder (Delonghi KG79, Italy) and then extracted with 70% aqueous methanol (1: 4, w/v) for 24 hours. The NSE was percolated through a filter paper (Whatman Grade 3, Sigma-Aldrich, Germany) and concentrated using a vacuum rotary evaporator (Buchi R-200, Switzerland). The concentrated NSE was frozen at -80 °C and freeze-dried in a Freeze-dryer chamber (ilShin Lab Co. Ltd., South Korea). The dark brown concentrated NSE was weighed and stored in a dark glass vial at -80 °C until use. The NSE was first dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to prepare 1 mg/mL of stock solution, and then the stock solution was diluted with RPMI 1640 Medium for later use. The ultimate DMSO concentration of the NSE solutions was made to be less than 1%. Before the experiments were conducted, it was verified that this level of DMSO did not cause any damage to the DNA within the PBLC.

Cell Culture and Experimental Design

Human peripheral blood was taken from a healthy, non-smoking, 37-year-old male volunteer who was not taking medication. He was informed about the study's procedure and signed a consent form to participate. The study's procedure was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Harran University.

A peripheral blood sample was collected in a heparinized tube after 8–12 hours of overnight fasting, and PBLC were freshly separated using Histopaque 1077. The PBLC were isolated from the entire blood sample using a density-gradient separation technique. After centrifugation (30 minutes at $400 \times g$, 20°C), the PBLC were located at the interface between the plasma and Histopaque 1077 and carefully aspirated using a sterile Pasteur pipet. The harvested PBLC were washed twice in a phosphate-buffer solution (PBS) and centrifuged at $240 \times g$ for 10 minutes. After that, the PBLC were suspended in a RPMI 1640 Medium that had been supplemented with 20% (v/v) Fetal bovine serum (FBS), 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of Gentamicin, and 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of PHA-M to prepare the PBLC-suspended solution (PBLC-SS). Using the trypan blue exclusion method to determine the viability of the cells prior to their cultivation, the viable cell ratio was found to be greater than 90%. 24-well and 96-well cell culture plates were used for cell cultivation. NSE and AlCl_3 were added at the planned concentration, and the PBLC were incubated in a humidified CO_2 incubator (5% CO_2 , 95% air) at 37°C for 72 hours. All experiments were repeated at least three times, and the study was performed in a preliminary studies stage and a main studies stage.

Preliminary Studies Stage

In this stage, we aimed to determine the effective doses of AlCl_3 and NSE on PBLC at different concentrations. The comet assay method was used to determine the probable toxic concentration of AlCl_3 and the possible protective concentration of NSE. Hence, for the different concentrations of AlCl_3 , the cell culture plate wells were classified into the following five groups: control (PBLC-SS), AI-25 (PBLC-SS + 25 μM of AlCl_3), AI-50 (PBLC-SS + 50 μM of AlCl_3), AI-100 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3), and H2O2-50 (PBLC-SS + 50 μM of H_2O_2). After identifying the suitable toxic concentration of AlCl_3 (100 μM) that could be used in this study, the cell culture plate wells were classified into the following seven groups to determine the most effective anti-genotoxic concentration of NSE against the toxic effect of 100 μM of AlCl_3 : control (PBLC-SS), AI-100 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3), NSE-0.1 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3 + 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of NSE), NSE-1 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3 + 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of NSE), NSE-2 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3 + 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of NSE), NSE-5 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3 + 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of NSE), and H2O2-50 (PBLC-SS + 50 μM of H_2O_2). As a result, the most effective anti-genotoxic concentration of NSE that this study could use against the toxic effect of 100 μM of AlCl_3 was determined to be 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Main Studies Stage

After optimal doses of AlCl_3 and NSE were determined by the preliminary studies, cell culture plate wells were divided into the following four groups to investigate their genotoxic and cytotoxic effects: control (PBLC-SS), AI-100

(PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3), NSE-1 (PBLC-SS + 100 μM of AlCl_3 + 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of NSE), and H2O2-50 (PBLC-SS + 50 μM of H_2O_2).

Determination of DNA Damage by Comet Assay

An alkaline single-cell gel electrophoresis assay (comet assay) was performed to Singh et al.'s specifications (23) with the minor modifications (24) that follow: 10 μl of PBLC-SS (roughly 2×10^4 cells) were mixed with 80 μl of 0.7% low melting agarose (LMA) at 37°C and were layered onto slides that had been precoated with a thin layer of 1% normal melting agarose (NMA). The slides were immediately covered with a coverslip and were left at 4°C for 5 minutes to allow the agarose to solidify. After removal of the coverslips, the slides were immersed in cold (4°C) and freshly prepared lysis solution (2.5 M of NaCl, 100 mM of Na2EDTA, 10 mM of Tris-HCl, pH 10–10.5; 1% Triton X-100 and 10% DMSO added just before use) for 1 hour. After the slides were removed from the lysis solution, they were washed with cold PBS and placed horizontally in an electrophoresis tank side by side. DNA was allowed to unwind for 30 minutes in freshly prepared alkaline electrophoresis buffer (300 mM of NaOH and 10 mM of Na2EDTA, pH 13.0) and then electrophoresed (25 V/300 mA, 25 minutes) under minimal illumination to prevent further DNA damage. The slides were washed three times with a neutralization buffer (0.4 M of Tris, pH 7.5) at 4°C for 5 minutes. Dried microscope slides were stained with ethidium bromide (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in distilled H_2O ; 70 $\mu\text{l}/\text{slide}$), covered with a coverslip, and analyzed using a fluorescence microscope (Nikon, Japan) at a $200\times$ magnification with epifluorescence and a rhodamine filter (at an excitation wavelength of 546 nm and a barrier of 580 nm). In each sample, 100 cells were randomly scored by eye on a scale of 0–4 according to the intensity of the fluorescence in the comet tail, where 0 indicated no tail, 1 indicated a comet tail that was less than half the width of the nucleus, 2 indicated a comet tail equal to the width of the nucleus, 3 indicated a comet tail longer than the nucleus, and 4 indicated a comet tail that was greater than twice the width of the nucleus. This type of cell scoring is proven to be as accurate and precise as computerized image analyses.

Micronucleus Assay

A micronucleus (MN) assay was performed to Fenech et al.'s specifications (25) with the minor modifications that follow: cytochalasin B (at a final concentration of 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was added to the PBLC-SS at the 44th hour of the incubation period to block cytokinesis and to detect the number of dividing micronucleated PBLC. At hour 72, the incubation period was discontinued, and the PBLC were treated at $4\text{--}8^\circ\text{C}$ with 0.075 M of cold KCl solution as a hypotonic solution for 5 minutes and with a cold methanol-acetic acid (3: 1, v/v) as a fixative solution for 20 minutes. This fixation stage was repeated three times

after the hypotonic treatment. Then, the suspension cells were dropped onto slides, airdried at room temperature, and stained with 5% Giemsa for 15 minutes. Microscopic evaluation of the slides was carried out according to Fenech et al.'s criteria using a light microscope (Olympus BX51, Tokyo, Japan) at 1000× magnification (25). For each concentration, 1000 binucleated cells were counted by an experienced observer.

Apoptotic DNA Fragmentation Analysis

DNA fragmentation analysis, which is often used to detect apoptosis, was investigated to determine the type of cell death caused by AlCl₃ and NSE. DNA fragmentation analysis of the AlCl₃ and NSE-treated PBLC was conducted with a Millipore Apoptotic DNA Ladder Detection Kit (USA) after 72 hours of incubation. The protocol was implemented as described in the manufacturer's instructions.

Cell Viability Assay Using Methyl-Thiazol-Tetrazolium Test

The cytotoxicity of AlCl₃ and NSE was determined according to Mosmann's specifications (26) for the methyl-thiazol-tetrazolium (MTT) assay with minor alterations (24). The PBLC were seeded in 24-well plates at a density of 3×10^5 cells/well. As in the experimental design, the PBLC were also exposed to AlCl₃ and NSE for 72 hours. After 72 hours of exposure, the medium was removed, and the cells were washed with PBS. Then, MTT (5 mg/mL) was added to the wells and incubated at 37 °C for 4 hours. The insoluble formazan crystals that formed after the incubation were dissolved in DMSO, and cell viability was measured in terms of absorbance at 570 nm. The decrease in the number of living cells was described as the percentage of the control group, which was determined to be 100%.

Statistical Analysis

IBM SPSS 23.0 (Computer based software program, Chicago, IL, USA) was used to perform all analyses. Nonparametric independent group comparisons were made for statistical analyses. The Kruskal-Wallis test was used to conduct multiple comparisons, and the Mann-Whitney U test was used to make comparisons between groups and to determine if any statistical significance was found. Data were expressed as mean \pm standard error (SE). All the statistical tests were two sided, and a *p* value of less than 0.05 was accepted to be statistically significant.

Results

Preliminary Studies Stage

Preliminary studies were performed using the comet assay method to investigate the genotoxic effects of AlCl₃ and the anti-genotoxic efficiency of NSE against the toxic effects of AlCl₃ on different concentrations of PBLC *in vitro* (Figure 1). Initially, the PBLC were exposed to differ-

ent concentrations of Al, and 100 μ M of AlCl₃ significantly increased DNA damage in comparisons with the control group (*p* < 0.05). Subsequently, different concentrations of NSE were used to investigate the protective effects of NSE against 100 μ M of AlCl₃-induced DNA damage, and NSE was shown to have a significant genoprotective effect at 0.1, 1, and 2 μ g/mL when compared to the Al-100 group (*p* < 0.05 for all). However, at high concentrations, it was observed that DNA damage to NSE (> 2 μ g/mL) had greatly increased when compared to the control group (*p* < 0.05).

Main Studies Stage

The study maintained 100 μ M of AlCl₃ and 1 μ g/mL concentrations of NSE as a result of the preliminary studies.

DNA Damage by Comet Assay

At this stage, the protective effect of 1 μ g/mL of NSE against DNA damage caused by 100 μ M of AlCl₃ in PBLC was re-examined using the comet assay method (Figure 1). In this set, NSE was shown to have a protective effect against Al toxicity on DNA (*p* < 0.05).

Evaluation of MN

A MN assay was performed on the PBLC to investigate the preventive effect of 1 μ g/mL of NSE against 100 μ M of AlCl₃-induced cytogenetic damage (Figure 2). In this set of the experiment, it appeared that AlCl₃ significantly increased MN induction when compared to the control group (*p* < 0.05). Nevertheless, a significant reduction in the AlCl₃-induced MN was observed in the PBLC that had been pre-treated with NSE (*p* < 0.05).

DNA Fragmentation Analysis of the PBLC

DNA fragmentation analysis of the PBLC with gel electrophoresis was ascertained to determine the type of cell deaths that were caused by AlCl₃ and NSE. The results revealed that although the genomic DNA from the PBLC that had been exposed to 100 μ M of AlCl₃ or 50 μ M of H₂O₂ were decomposed into a highly dispersed pattern, a typical DNA ladder which is a hallmark of apoptotic cell death did not appear clearly in the electrophoresed gel. However, neither the DNA cleavage nor ladder pattern appeared in those of the negative control group, and the 100 μ M of AlCl₃-exposed PBLC that were pre-treated with 1 μ g/mL concentrations of NSE (Figure 3).

Cell Viability

To investigate the effects of AlCl₃ and NSE, we performed cytotoxicity studies on the PBLC using a MTT assay as a measure of cell viability. As presented in Figure 4, AlCl₃ and NSE showed a dose-dependent cytotoxic effect (> 50 μ M and > 25 μ g/mL, respectively) (*p* < 0.001 for all). However, at low concentrations (10–25 μ M of AlCl₃ and 1–10 μ g/mL of NSE), neither showed any effect on cell viability. IC₅₀ values for AlCl₃ and NSE were also identified and determined to be 276 μ mol/L and 67.12 μ g/mL, respectively. The cell viability of the 100 μ M of AlCl₃-exposed PBLC that were pre-treated with 1

µg/mL of NSE are also illustrated in Figure 4. In this set, 1 µg/mL of NSE did not prevent the cytotoxicity that had

been caused by 100 µM of AlCl₃ ($p > 0.05$).

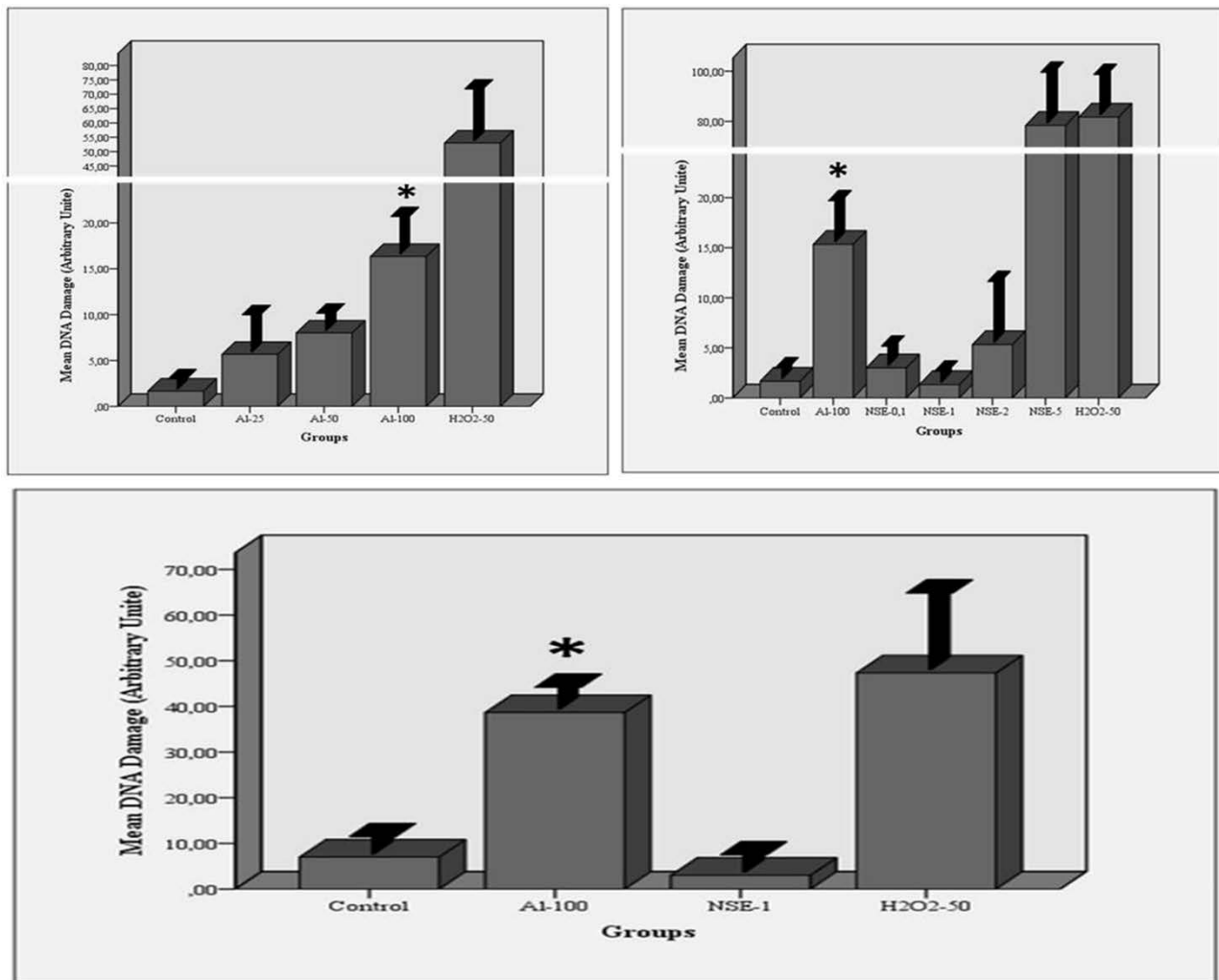


Figure 1. Mean DNA Damage values in human PBLC treated with different concentration of AlCl₃ and NSE for 72 hours *in vitro*. PBLC-SS; PBLC-Suspended solution, Control (PBLC-SS), Al-25 (PBLC-SS + 25 µM of AlCl₃), Al-50 (PBLC-SS + 50 µM of AlCl₃), Al-100 (PBLC-SS + 100 µM of AlCl₃), NSE-0.1 (PBLC-SS + 100 µM of AlCl₃ + 0.1 µg/mL of NSE), NSE-1 (PBLC-SS + 100 µM of AlCl₃ + 1 µg/mL of NSE), NSE-2 (PBLC-SS + 100 µM of AlCl₃ + 2 µg/mL of NSE), NSE-5 (PBLC-SS + 100 µM of AlCl₃ + 5 µg/mL of NSE), and H2O2-50 (PBLC-SS + 50 µM of H2O2). Values are represented as mean ± standard error. * indicates a statistically significant difference between the Al-100 group and Control, NSE-0.1 and NSE-1 groups ($p < 0.05$).

Discussion

Living organisms are frequently and significantly exposed to Al through air, water, drugs, foodstuffs, and cosmetic products (2). Chronic exposure to Al increases free radical production, which can result in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins (11). Fortunately, organisms are equipped with DNA repair mechanisms that protect their genetic material against harmful environmental factors, like chronic Al exposure. If the balance between DNA damage and its repair mechanisms is disturbed, DNA damage can result in neurotoxicity (1), immunotoxicity (4), hepatotoxicity (8), genetic instability, controlled cell death, and certain types of cancer (5). For this reason, several natural plants with antioxidant, antigenotoxic, and free

radical scavenging properties are essential in the treatment of these disorders. Therefore, this study investigated the anti-genotoxic and anti-cytotoxic effects of NSE against AlCl₃-induced DNA damage and cytotoxicity in PBLC.

The genoprotective effect of NSE was investigated by using the comet assay method, one of the standard methods for evaluating DNA damage that involves single- and double-stranded DNA breaks (24). NSE at a concentration of 1 µg/mL was found to significantly decrease the DNA-damaging effect of Al toxicity (Figure 1). As in the present study, several investigations have shown that NSS and TQ have genoprotective and free radical scavenging properties (18,22,27,28). However, in the current

study, higher concentrations of NSE also resulted in DNA damage ($>2 \mu\text{g/mL}$). Similar to this result, Zubair et al. indicated that TQ can cause oxidative DNA breakage in human PBLC through mobilization of endogenous copper ions (29).

To evaluate the anti-genotoxic activity of NSS against Al toxicity, an MN assay that examined clastogenic potential was investigated. Studies have demonstrated that Al treatments can induce damage to genetic material and thereby enable the formation of binucleated micronucleus (BNMN) (4,30). However, as far as we know, this is the first report to study the anti-genotoxic activity of NSS using a MN test. In the present study, NSS was found to significantly reduce the clastogenic effect of Al (Figure 2).

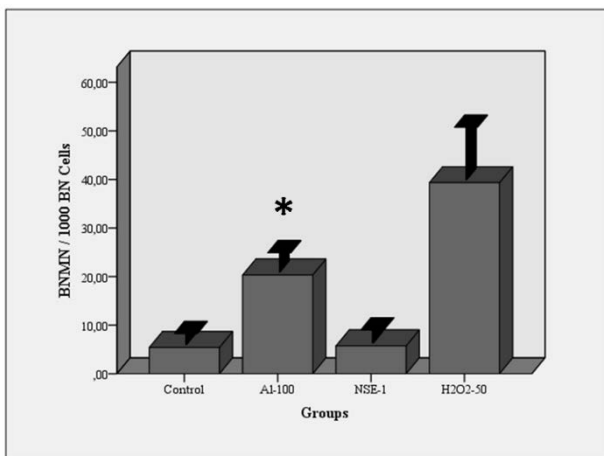


Figure 2. BNMN/BN ratio in human PBLC treated with $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃ and $1 \mu\text{g/mL}$ of NSE for 72 hours *in vitro*. BN; Binucleated cells, BNMN; Binucleated Micronucleus cells, Control (PBLC-SS), Al-100 (PBLC-SS + $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃), NSE-1 (PBLC-SS + $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃ + $1 \mu\text{g/mL}$ of NSE), and H2O2-50 (PBLC-SS + $50 \mu\text{M}$ of H2O2). Values are represented as mean \pm standard error. * indicates a statistically significant increase of Al-100 compared to Control and NSE-1 ($p < 0.05$).

One of the main characteristics of apoptosis are fractures to the nuclear chromatin of DNA. These fractures can lead to 180 bp to 200 bp fragments, which are presented as ladder patterns in agarose gel electrophoresis (31). However, irregularly degraded DNA in necrotic cells can be illustrated as irregular and vague patterns in agarose gel electrophoresis. Thus, apoptotic and necrotic cell deaths can be distinguished through patterns of fragmented DNA (32). In this experiment, while Al did not induce a typical DNA ladder pattern, an irregular and vague DNA pattern was clearly observed in the PBLC that had been exposed to $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃ or $50 \mu\text{M}$ of H2O2. This finding is inconsistent with the report by Miao Li et al., which demonstrated that the Al treatment of rat spleen lymphocyte resulted in DNA fragmentation in the form of apoptotic ladder patterns (32). In addition, we noticed that NSS significantly prevented DNA cleavage and DNA

ladder patterns in the PBLC that had been pre-treated with $1 \mu\text{g/mL}$ of NSE (Figure 3).

A MTT assay was used to investigate whether NSE influenced Al-induced cytotoxicity. After 72 hours of treatment the IC₅₀ values of AlCl₃ and NSE on the PBLC were found to be $276 \mu\text{mol/L}$ and $67.12 \mu\text{g/mL}$, respectively. Although concentrations of NSE as high as $5 \mu\text{g/mL}$ did not affect the viability of the PBLC, NSE started to become toxic and the cell viability began to decrease at greater concentrations. Several *in vitro* studies have also indicated that NSE and its active component, TQ, induce apoptosis in cancer cell lines (19,33,34). Similarly, Al has been shown to have apoptotic and necrotic effects in a number of cell cultures and animal studies (35,36). In the present study, NSE was found to have no preventive effect against AlCl₃-induced cytotoxicity in PBLC (Figure 4).

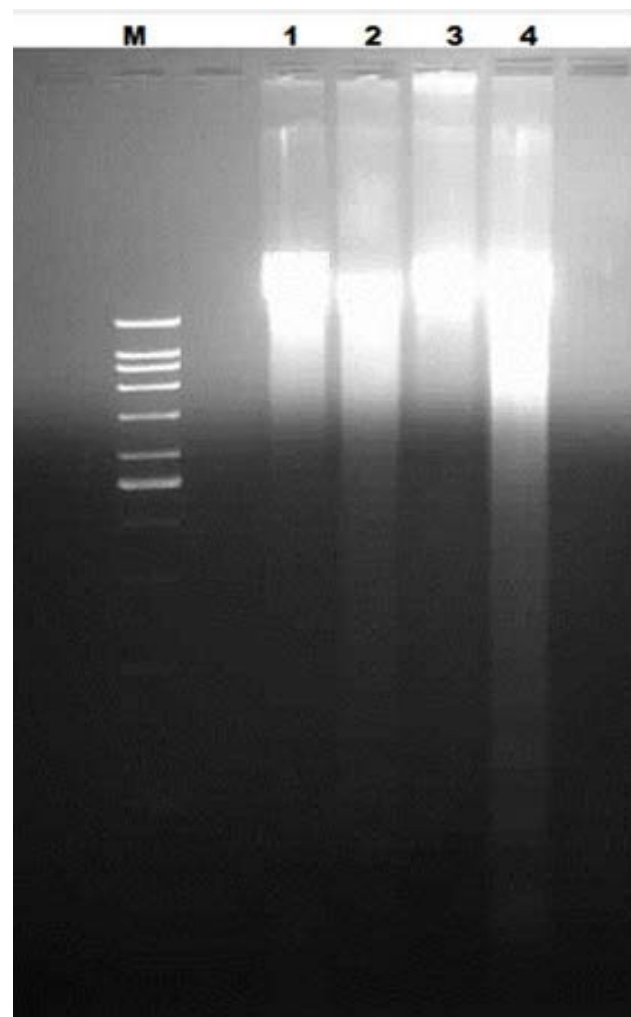


Figure 3. Apoptotic DNA fragmentation analysis of human PBLC treated with $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃ and $1 \mu\text{g/mL}$ of NSE for 72 hours *in vitro*. 1; Control (PBLC-SS), 2; Al-100 (PBLC-SS + $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃), 3; NSE-1 (PBLC-SS + $100 \mu\text{M}$ of AlCl₃ + $1 \mu\text{g/mL}$ of NSE), and 4; H2O2-50 (PBLC-SS + $50 \mu\text{M}$ of H2O2).

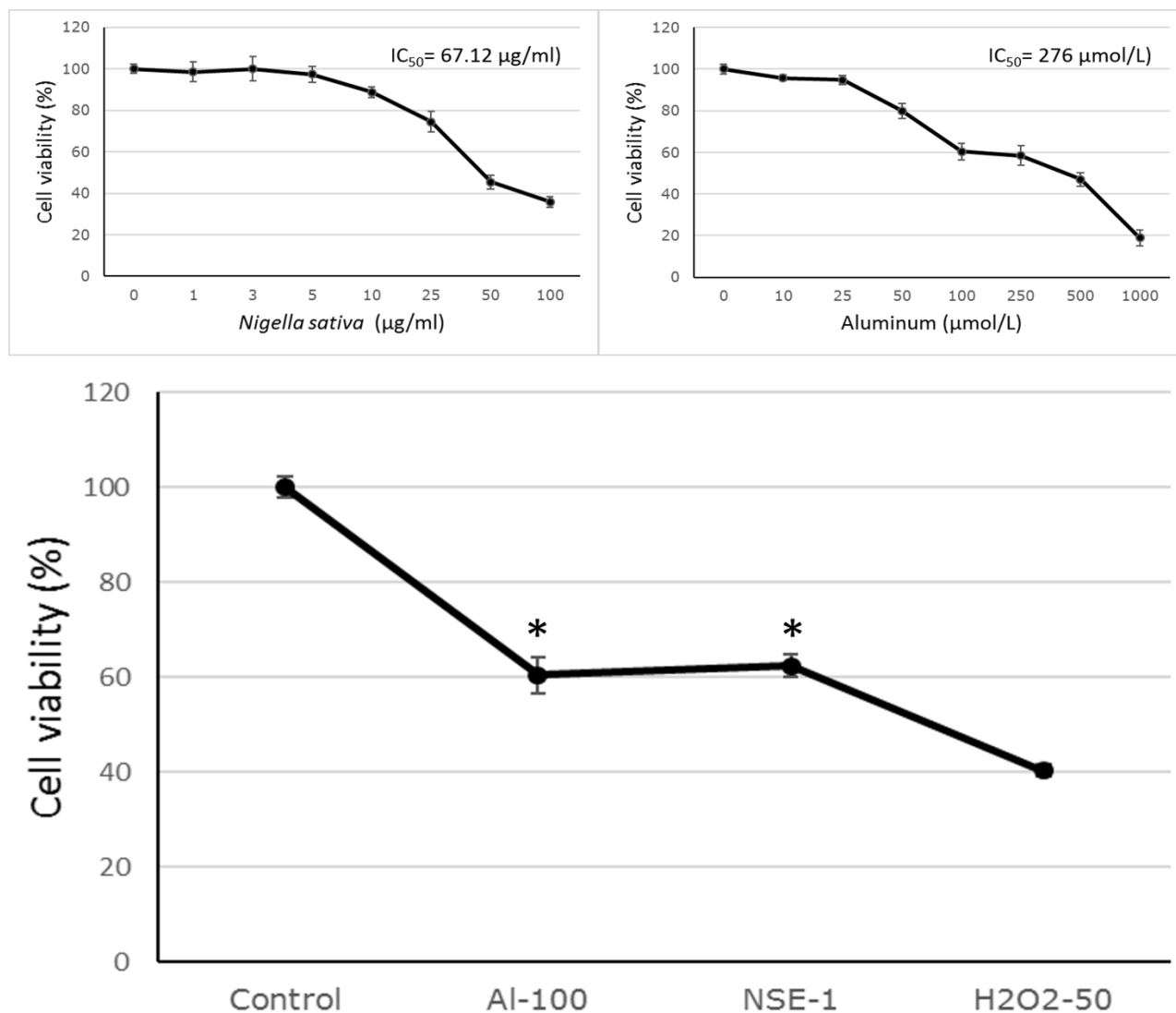


Figure 4. Cell viability ratio in human PBLC treated with different concentration of $AlCl_3$ and NSE for 72 hours *in vitro*. Control (PBLC-SS), Al-100 (PBLC-SS + 100 µM of $AlCl_3$), NSE-1 (PBLC-SS + 100 µM of $AlCl_3$ + 1 µg/mL of NSE), and H2O2-50 (PBLC-SS + 50 µM of H2O2). Values are represented as mean \pm standard error. * indicates a statistically significant increase of Al-100 and NSE-1 compared to Control ($p < 0.05$).

Limitations

This study is limited in two ways. First, the study gathered no support from experimental animal studies. Second, a chemical composition analysis of NSE could not be performed.

Conclusions

The present investigation demonstrated that low doses of NSE (1 µg/mL) have anti-necrotic, anti-apoptotic, anti-genotoxic, and anti-clastogenic impacts against the toxic effects of Al in PBLC. However, higher concentrations (> 2 µg/mL) of NSE were found to induce DNA damage in PBLC. These findings suggest that exposure to Al in daily life should be diminished and that NSS should be consumed in low quantities.


References

1. Maya S, Prakash T, Madhu K Das, Goli D. Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016;83:746-54.
2. Celik H, Celik N, Kocuyigit A, Dikilitas M. The relationship between plasma aluminum content, lymphocyte DNA damage, and oxidative status in persons using aluminum containers and utensils daily. *Clinical Biochemistry*. 2012;45(18):1629-33.
3. Bhadauria M. Combined treatment of HEDTA and propolis prevents aluminum induced toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(7):2487-95.
4. Paz LNF, Moura LM, Feio DCA, Cardoso M de SG, Ximenes WLO, Montenegro RC, et al. Evaluation of in vivo and in vitro toxicological and genotoxic potential of aluminum chloride. *Chemosphere*. 2017;175:130-7.
5. Klotz K, Weistenhofer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H. The Health Effects of Aluminum Exposure. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(39):653-9.
6. Abdel Moneim AE. Evaluating the potential role of pomegranate peel in aluminum-induced oxidative stress and histopathological alterations in brain of female rats. *Biological Trace Element Research*. 2012;150(1-3):328-36.

7. Shati AA, Elsaid FG, Hafez EE. Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus* L. extraction and honey syrup. *Neuroscience*. 2011;175:66-74
8. Zhu Y, Han Y, Zhao H, Li J, Hu C, Li Y, et al. Suppressive effect of accumulated aluminum trichloride on the hepatic microsomal cytochrome P450 enzyme system in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;51(1):210-4.
9. Kumar V, Gill KD. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Archives of Toxicology*. 2009;83:965-78.
10. Prakash A, Shur B, Kumar A. Naringin protects memory impairment and mitochondrial oxidative damage against aluminum-induced neurotoxicity in rats. *International Journal of Neuroscience*. 2013;123(9):636-45.
11. Bouasla I, Bouasla A, Boumendjel A, Messarah M, Abdennour C, Boulakoud MS, et al. *Nigella sativa* Oil Reduces Aluminium Chloride-Induced Oxidative Injury in Liver and Erythrocytes of Rats. *Biological Trace Element Research*. 2014;162(1-3):252-61.
12. SanJuan-Reyes N, Gómez-Oliván LM, Galar-Martínez M, García-Medina S, Islas-Flores H, González-González ED, et al. NSAID-manufacturing plant effluent induces geno- and cytotoxicity in common carp (*Cyprinus carpio*). *Science of The Total Environment*. 2015;530-531:1-10.
13. Havakhah S, Sadeghnia HR, Hajzadeh M-A-R, Roshan NM, Shafiee S, Hosseinzadeh H, et al. Effect of *Nigella sativa* on ischemia-reperfusion induced rat kidney damage. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2014;17(12):986-92.
14. Farooqui Z, Ahmed F, Rizwan S, Shahid F, Khan AA, Khan F. Protective effect of *Nigella sativa* oil on cisplatin induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017;85:7-15.
15. Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygutalp N, Sezen Karaoglan E, Atmaca HT, Kocak Ozgeris FB, et al. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharmaceutical biology*. 2016;0209:1-10.
16. Sarman H, Bayram R, Benek SB. Anticancer drugs with chemotherapeutic interactions with thymoquinone in osteosarcoma cells. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20(7):1263-70.
17. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013;3(5):337-52.
18. Usta A, Dede S. The effect of thymoquinone on nuclear factor kappa B levels and oxidative DNA damage on experimental diabetic rats. *Pharmacognosy Magazine*. 2017;13(51):458.
19. Taha MME, Sheikh BY, Salim LZA, Mohan S, Khan A, Kamalideghan B, et al. Thymoquinone induces apoptosis and increase ROS in ovarian cancer cell line. *Cellular and Molecular Biology*. 2016;62(6):97-101.
20. Aycan IO, Tufek A, Tokgöz O, Evliyaoğlu O, Firat U, Kavak GO, et al. Thymoquinone treatment against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of Surgery*. 2014;12(3):213-8.
21. Seif AA. *Nigella Sativa* reverses osteoporosis in ovariectomized rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014;14(1):22.
22. Mousavi SH, Tayarani-Najaran Z, Asghari M, Sadeghnia HR. Protective effect of *Nigella sativa* extract and thymoquinone on serum/glucose deprivation-induced PC12 cells death. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010;30(4):591-8.
23. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental cell research*. 1988;175(1):184-91.
24. Kocyigit A, Koyuncu I, Taskin A, Dikilitas M, Bahadori F, Turkkani B. Antigenotoxic and antioxidant potentials of newly derivatized compound naringenin-oxime relative to naringenin on human mononuclear cells. *Drug and Chemical Toxicology*. 2016;39(1):66-73.
25. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;455(1-2):81-95.
26. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*. 1983;65(1-2):55-63.
27. Hashem MA, Mohamed WAM, Attia ESM. Assessment of protective potential of *Nigella sativa* oil against carbendazim- and/or mancozeb-induced hematotoxicity, hepatotoxicity, and genotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;17:542-9.
28. Rastogi L, Feroz S, Pandey BN, Jagtap A, Mishra KP. Protection against radiation-induced oxidative damage by an ethanolic extract of *Nigella sativa* L. *International journal of radiation biology*. 2010;86:719-31.
29. Zubair H, Khan HY, Sohail A, Azim S, Ullah MF, Ahmad A, et al. Redox cycling of endogenous copper by thymoquinone leads to ROS-mediated DNA breakage and consequent cell death: Putative anticancer mechanism of antioxidants. *Cell Death and Disease*. 2013;4(6):1-8.
30. Lima PDL, Leite DS, Vasconcellos MC, Cavalcanti BC, Santos Ra, Costa-Lotufo L V, et al. Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2013;45(7):1154-9.
31. Zhang H, Shao D, Wu Y, Cai C, Hu C, Shou X, et al. Apoptotic responses of *Carassius auratus* lymphocytes to nodularin exposure in vitro. *Fish and Shellfish Immunology*. 2012;33(6):1229-37.
32. Li M, Song M, Ren LM, Xiu CY, Liu JY, Zhu Y zhu, et al. AIC13 induces lymphocyte apoptosis in rats through the mitochondria-caspase dependent pathway. *Environmental Toxicology*. 2016;31(4):385-94.
33. Shahraki S, Khajavirad A, Shafei MN, Mahmoudi M, Tabasi NS. Effect of total hydroalcoholic extract of *Nigella sativa* and its n-hexane and ethyl acetate fractions on ACHN and GP-293 cell lines. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2016;6(1):89-96.
34. Palaniswamy D, Nithyanantham M, Raghu P, Dwarampudi L. Antipsoriatic activity and cytotoxicity of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds. *Pharmacognosy Magazine*. 2012;8(32):268.
35. Saberzadeh J, Omrani M, Takhshid MA. Protective effects of nimodipine and lithium against aluminum-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016;19(11):1251-7.
36. Djouina M, Esquerre N, Desreumaux P, Vignal C, Body-Malapel M. Toxicological consequences of experimental exposure to aluminum in human intestinal epithelial cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;91:108-16.

Foramen zygomaticoorbitale, foramen zygomaticotemporale, foramen zygomaticofaciale insidansı ve foramen zygomaticofaciale için güvenli bölge tayini

The incidence of foramen zygomaticoorbitale, foramen zygomaticotemporale, foramen zygomaticofaciale and safe zone determination for foramen zygomaticofaciale

Serdar BABACAN^{1,2} , Nazan GÜNER^{2,3}, Nilgün TUNCEL ÇİNİ², İker Mustafa KAFA²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Şanlıurfa/TÜRKİYE

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE

³ Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Os zygomaticum, yüz bölgesinde yer alan anatomik konumu nedeniyle cerrahi ve estetik açıdan önemli yeri olan kemiklerden bir tanesidir. Os zygomaticum'da bulunan ve bazı nörovasküler yapılar için geçiş görevi gören foramen zygomaticofaciale (FZF), foramen zygomaticoorbitale (FZO) ve foramen zygomaticotemporale (FZT)'nin konumunun göz önünde bulundurulması cerrahi girişimlerin başarısı için önemlidir. Çalışmanın amacı, bölgede bulunan bu foramenlerin sınıflandırılması ve elde edilen morfometrik veriler ile cerrahi girişimlerde kullanılacak güvenli bir bölgenin oluşturmasını sağlamaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı kemik koleksiyonuna ait 28 adet kafatasına üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kırık veya deforme olmuş kemikler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Foramen sayıları sınıflandırmış ve foramen zygomaticofaciale'nin morfometrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 39 adet FZF, 25 adet FZO ve 31 adet ZT tespit edilmiştir. FZF için yapılan ölçümler sonucunda sağ ile sol taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. FZF'nin yoğun olarak bulunduğu alan tayin edilmiş ve girişimsel süreçler için güvenli bölge tayin edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulguların anesteziistler ve cerrahlar için faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Foramen zygomaticofaciale, Foramen zygomaticoorbitale, Foramen zygomaticotemporale.

Abstract

Background: Os zygomaticum is one of the bones that have importance in terms of surgery and aesthetics due to the anatomical location in the face region. The location of the foramen zygomaticofaciale (FZF), foramen zygomaticoorbitale (FZO), and foramen zygomaticotemporale (FZT) which locate on os zygomaticum and serve as transition for some neurovascular structures, are important anatomical structures to be considered for the success of surgical procedures. The aim of current study was to classify the number of foramens and via using the obtained morphometric data to determine the safe zone to be used during surgical interventional procedures.

Material and Methods: The study was conducted on 28 skulls belonging to the Department of Anatomy, Bursa Uludağ University Faculty of Medicine. Broken or deformed bones were not included in the study. The numbers of the foramen were classified and morphometric measurements of foramen zygomaticofaciale were performed.

Results: In total 39 FZF, 25 FZO and 31 ZT have been determined. As a result of measurements made for FZF, no statistically significant difference was observed between right and left sides. The area where the FZF located mostly was assigned and the safe zone for the interventional procedures was determined.

Conclusion: We believe that the findings obtained in our study will be useful for anesthetists and surgeons.

Keywords: Foramen zygomaticofaciale, Foramen zygomaticoorbitale, Foramen zygomaticotemporale.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Arş.Gör. Serdar Babacan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü, Haliliye/Şanlıurfa

Tel: +90 414 318 30 00

E-mail: sbabacan@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 15.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Os zygomaticum, cerrahi ve estetik açıdan yüz bölgesinde yer alan ve anatomik konumu nedeniyle önemli yeri olan kemiklerden bir tanesidir. Üzerinde bazı nörovasküler yapılar yüzeyselleşmekte ve özellikle n.maxillaris'in dalları için geçiş görevi gören birçok oluk ve foramen bulunmaktadır. Bu foramenlerin sayısı ve konumu kişiler arasında farklılık gösterebilmektedir (1).

Fossa pterygopalatina içerisinde n. maxillaris'in bir dalı olarak çıkan n. zygomaticus, fissura orbitalis inferior'dan geçerek orbitaya ulaşır. Orbita dış duvarında ilerledikten sonra for. zygomaticoorbitale'den (FZO) geçerek os zygomaticum'a ulaşır ve burada ramus (r.) zygomaticotemporalis ve r. zygomaticofacialis olarak isimlendirilen iki dala ayrılır. R. zygomaticotemporalis, for. zygomaticotemporalis'ten (FZT) geçtikten sonra fossa temporalis'e ulaşır. Burada arcus zygomaticus'un 2,5 cm üzerinde fascia musculli temporalis'i delerek deriye ulaşır ve bölgenin duysal innervasyonunu gerçekleştirir. R. zygomaticofacialis, for. zygomaticofaciale'den (FZF) geçtikten sonra musculus orbicularis oculi'yi delerek bölge derisinde dağılır ve duysal innervasyonu sağlar (2-5).

İçerisinde barındırdığı sinirler ve anatomik konumundan dolayı os zygomaticum, yüz bölgesine yapılan cerrahi diseksiyonlarda, maksillofasiyal ve periorbital girişimler için önemli bir kılavuz noktadır. İçermiş olduğu foramenlerin sayısının ve yerinin varyasyonel olması bölgeyi tamamen güvenli olmaktan uzaklaştırmaktadır (1,6). Özellikle orbitaya yapılan transmaksiller cerrahi girişimlerde bölgede yer alan nörovasküler yapıların korunması gerekmektedir. Bu yapıların zarar görmesi durumunda, yüzün yarı bölümünde parestezi, dizestezi veya nevralji tipi ağrılar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca vasküler yapıların zarar görmesi intraoperatif kanamalara veya postoperatif hematomlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle; bölge anatomisinin ve varyasyonlarının iyi anlaşılması, cerrahi planlamalarda ya da iyatrojenik yaralanmaların ve bunu takip edecek olan morbiditenin önlenmesinde önem arz etmektedir (1,7,8).

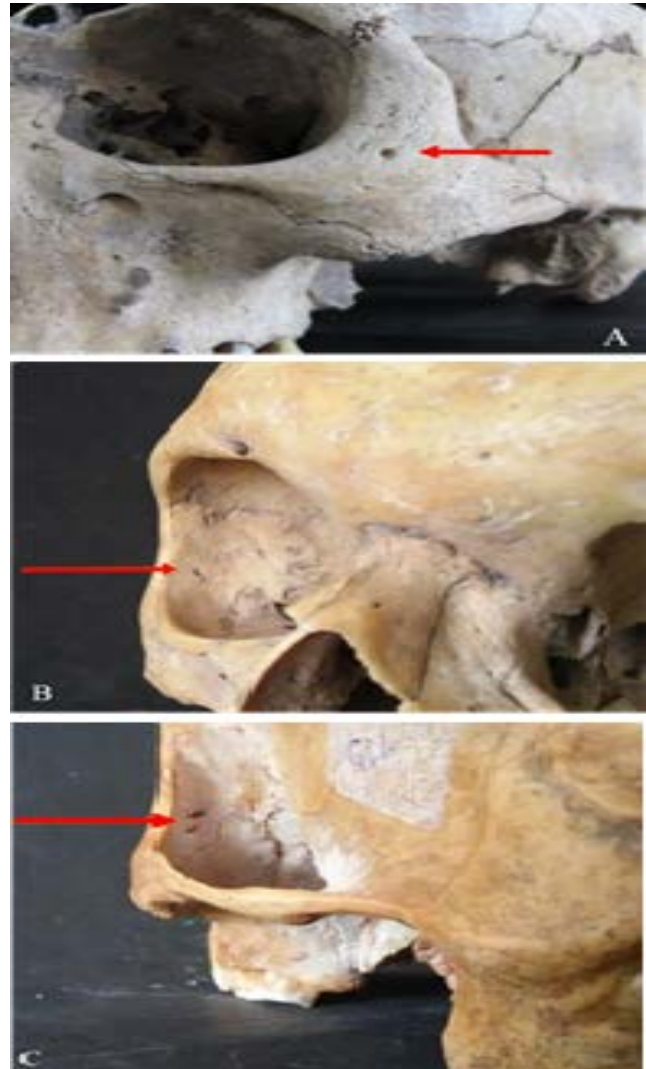
Yapılan kadavra çalışmaları os zygomaticum üzerindeki foramenlerin fazlası ile varyasyona sahip olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan FZF antropolojik açıdan etnik bir kılavuz noktası olarak kullanılmaktadır (9). Çalışmanın amacı, os zygomaticum üzerinde yer alan foramenlerin sınıflandırılması ve FZF için yapılan morfometrik ölçümler ile güvenli bir girişim bölgesinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı kemik koleksiyonuna ait 28 adet kafatası üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kemik üzerindeki foramen sayısına göre; Aksu ve ark. (2009) yapmış olduğu sınıflandırmaya benzer şekilde (Tip 0 (Foramenin bulunmama-

sı) , Tip I (1 adet foramen), Tip II (2 adet foramen), Tip III (3 adet foramen), Tip IV (4 adet foramen) , Tip V (5 adet foramen) tiplendirme yapılmıştır. Foramenlerin os zygomaticum üzerindeki konumları Şekil 1'de gösterilmiştir.

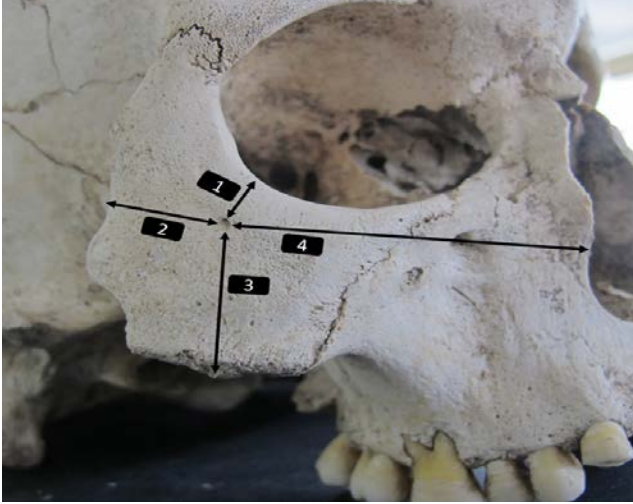
Kemikler üzerinde belirlenen ve Şekil 2'de gösterilen 4 parametre ile morfometrik ölçümler gerçekleştirilmiştir. Birden fazla sayıda foramene sahip olan kemiklerde, belirlenen parametrelere en yakın mesafede konumlanmış olan foramen göz önünde bulundurularak ölçüm yapılmıştır. Bu ölçümler kullanılarak güvenli alan oluşturulmuştur. Manuel ölçümler 1/20 mm hassasiyeti olan Somet Inox marka mekanik sürgülü kumpas kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kırık veya deformiteye sahip kemikler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Elde edilen veriler Microsoft Office Excel programına kaydedilmiş ve SPSS 22.0 programı kullanılarak verilerin istatistiksel değerlendirmeleri yapılmıştır.



Şekil 1. Foramenlerin os zygomaticum üzerindeki konumları
A. Foramen zygomaticofaciale, B. Foramen zygomaticoorbitale, C. Foramen zygomaticotemporale

Bulgular

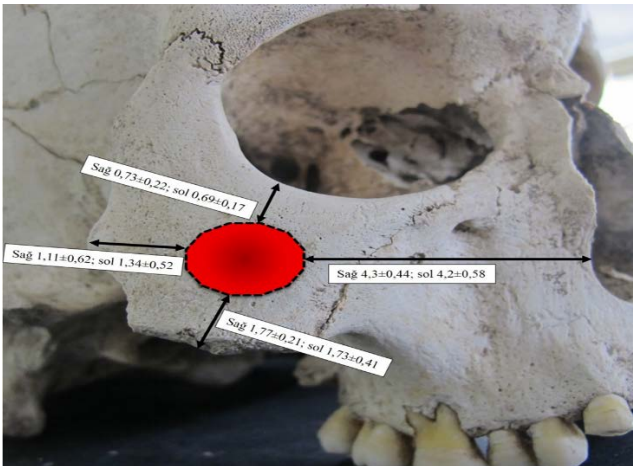
Toplam 28 kemik üzerinde gerçekleştirilen çalışmada 39 adet FZF, 25 adet FZO ve 31 adet FZT tespit edildi. Taraf farkı gözetilerek FZF, FZO ve FZT bulunma sıklığı Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Foramen zygomaticoorbitale için belirlenen parametreler
1. FZF- Orbita alt duvarı arası dik mesafe; 2. FZF – Arcus zygomaticus arası dik mesafe; 3. FZF – Os zygomaticum alt kenarı arası dik mesafe; 4. FZF – Apertura piriformis arası dik mesafe

FZF ile ilgili belirlenen 4 parametrenin ölçümü yapılmıştır, sağ ile sol taraflar arasında farklılık olup olmadığı Bağımsız Örneklem T- Testi (Student T-Test) ile incelenmiştir ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

Farklı sayıda ve konumda olan FZF'nin os zygomaticum üzerinde yerleşmiş olduğu noktaların belirlenmesi için yapılan ölçümlerde, çevrede belirlenen landmark'lara en yakın olan foramenlerin mesafesi temel alınmış ve sonuçlar Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. FZF'nin yoğunlaştığı alan ve güvenli bölge

Tablo 1. FZF, FZO ve FZT bulunma sıklığı

Foramen Sayısı	Taraf	FZF (n=20 sağ (n= 19 sol)	FZO (n=12 sağ) (n= 13 sol)	FZT (n=16 sağ) (n= 15 sol)
Tip 0	Sağ	3 (%15.00)	3 (%25.00)	6 (%37.50)
	Sol	7 (%36.84)	5 (%38.61)	3 (%20.00)
Tip I	Sağ	13 (%65.00)	5 (%41.67)	5 (%31.25)
	Sol	5 (%26.32)	4 (%30.76)	5 (%33.33)
Tip II	Sağ	2 (%10.00)	3 (%25.00)	4 (%25.00)
	Sol	7 (%37.89)	3 (%23.07)	6 (%40.00)
Tip III	Sağ	2 (%10.00)	1 (%8.33)	1 (%6.25)
	Sol	0 (%0.00)	1 (%7.69)	1 (%6.67)
Tip IV	Sağ	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)
	Sol	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)
Tip V	Sağ	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)
	Sol	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)

Tartışma

Os zygomaticum yüzün şekillenmesinde önemli rolü olan sert yapılı bir kemiktir. Tedavi veya kozmetik amaçlı cerrahi prosedürlerde kafa tabanına ve orbita'ya erişmek için os zygomaticum osteomi'sine sıklıkla başvurulmaktadır. Os zygomaticum üzerinde n. maxillaris'in terminal uçlarının geçişini sağlayan FZF, FZT ve FZO gibi foramenler beyin cerrahisi, plastik cerrahi ve maksillofasial cerrahi süreçleri için önemli landmarklar oluşturmaktadır (6,10).

Embriyolojik çalışmalar, n. maxillaris'in dallanmasının os zygomaticum'a girmeden önce başladığını ve bu dallanmaların da FZF, FZT ve FZO gibi foramenlerin ortaya çıkmasına katkı sağladığını göstermiştir (6, 11). FZF, FZT ve FZO'nun sayı bakımından varyasyonu embriyolojik gelişim sürecinde; os zygomaticum'un 8. haftada ortaya çıkmaya başlayan ve yaklaşık 22. haftada kaynaşmaya başlayan kemikleşme merkezi sayısı ile de bağlantılı olduğu ifade edilmektedir (6, 12). Yerleşim ve sayı açısından çeşitlilik gösteren bu foramenlerin konumlarının bilinmesi cerrahlar ve anesteziistler için oldukça önemlidir (8).

FZO, lateral orbita duvarı ile ilişkili girişimlerde kanama riski taşıyan vasküler yapıları içerir ve orbita apeks'ine ulaşmak için derin diseksiyon gerektiren ameliyatları zorlaştırabilir (13). Peribulber bloklama ve orbita cerrahisi açısından orbitanın inferolateral duvarında yer alan FZO'nin konumunun bilinmesi önemlidir (14).

Tablo 2. FZF ile ilgili parametreler

Parametreler	Sağ (cm)	Sol (cm)	P değeri
FZF - Orbita alt duvarına olan dik mesafe	0,73±0,22	0,69±0,17	0,576
FZF – Arcus zygomaticus arası dik mesafe	1,11±0,62	1,34±0,52	0,202
FZF – Os zygomaticum alt kenarı arası dik mesafe	1,77±0,21	1,73±0,41	0,645
FZF – Apertura piriformis arası dik mesafe	4,3±0,44	4,2±0,58	0,721

Loukas ve ark. (2008)'i 200 kafatasında 400 orbita tabanı incelemişlerdir ve FZO'nin tiplerinin oranlarını Tip 0 %17; Tip I %50; Tip II 20; Tip III %10 ve Tip IV %3 olarak tespit etmişlerdir. Kim ve ark. (2013)'i 14 os zygomaticum üzerinde yapmış oldukları çalışmada 1 adet Tip I; 2 adet Tip II, 5 adet Tip III, 5 adet Tip IV ve 1 adet Tip V tespit ederken Tip 0 'a rastlamamışlardır. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz FZO bulgularına göre göre Tip 0 sağda %25, solda %38,61; Tip I sağda %41,67, solda %30,76; Tip II sağda %25, solda %23,07, Tip III sağda %8,33, solda %7,69 bulunurken Tip IV ve Tip V'e rastlanmamıştır.

Medial petrozektomi ile yapılan zygomaticotemporal yaklaşımlar intradural lezyonları yeterince ortaya koyan girişimlerdir (15). R. zygomaticotemporalis, lamina profunda fasciae temporalis'in yüzeyinde seyredir bu nedenle os zygomaticum kırığı kapalı redüksiyonunda, lateral periorbital alanda yapılacak insizyonlarda ve endoskopik subperiosteal facelift süreçlerinde hasar görülebilir (16). Loukas ve ark. (2008)'i incelemiş oldukları 400 orbita alanında FZT'nin Tiplerinin oranlarını Tip 0 %50; Tip I %30; Tip II 15; Tip III %5 tespit ederken Tip IV'e rastlamamışlardır. Kim ve ark. (2013) 14 os zygomaticum üzerinde yapmış oldukları çalışmada 7 adet Tip I; 4 adet Tip II, 1 adet Tip III, 2 adet Tip IV bulurken ve Tip 0 ve Tip V 'in var olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz FZO bulgularına göre göre Tip 0 sağda %25, solda %38,61; Tip I sağda %41,67, solda %30,76; Tip II sağda %25, solda %23,07, Tip III sağda %8,33, solda %7,69 bulunurken Tip IV ve Tip V'e rastlanmamıştır. FZT ile ilgili bulgularımıza göre Tip 0 sağda %37,50, solda %20; Tip I sağda %31,25, solda %33,33; Tip II sağda %25, solda %40, Tip III sağda %6,25, solda %6,67 bulunurken Tip IV ve Tip V tespit edilmemiştir. Kafa kadiesi cerrahisinde derin yerleşimli lezyonlara ulaşmada tercih edilen orbito-zigomatik osteotomi'nin aşamalarından biri; fissura orbitalis inferior'dan FZF'nin üst tarafına doğru os zygomaticum'un kesilmesidir (17,18). Kaur ve ark. (2012)'i 100 kuru kafa üzerinde yapmış oldukları çalışmanın sonucunda FZF'nin oranını; erkeklerde (n=57) sağda %15,8, solda %10,5; kadınlarda (n=33) sağda %3, solda %9 olarak bulmuşlardır. Neri ve ark. (2014)'i 151 kafatasında 302 os zygomaticum incelemişler ve FZF'nin tiplerinin oranlarını Tip 0 %18,87, Tip I %44,04, Tip II 28,48, Tip III %7,95 ve Tip IV 0,66 ve Tip V %0,0 olarak tespit etmişlerdir.

Aksu ve ark. (2009)'in 60 kafatasında yapmış oldukları çalışmanın sonucunda en yüksek oran %44,4 ile Tip I bulunurken en düşük oran %1,3 ile Tip V olarak bulunmuştur. Zhao ve ark. (2017)'i 62 kafatası üzerinde inceleme yapmışlar ve %51 ile en yüksek oranı Tip II, %1 ile en düşük oranı Tip V olarak tespit etmişlerdir. FZF 'nin bulunma sıklığı bizim çalışmamızın sonuçlarına göre Tip 0 sağda %15, solda %36,84; Tip I sağda %65, solda %26,32; Tip II sağda %10, solda %37,89, Tip III sağda %10, solda %0,0 olarak bulunurken Tip IV ve Tip V'e rastlanmamıştır. Yine çalışmamızda toplamda en yüksek oran %46,15 ile Tip I'e ait saptanmışken en düşük oran %0,0 ile Tip IV ve Tip V olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, yüz bölgesi ile ilgili yapılacak cerrahi işlemlerin yanı sıra kafa kadiesine erişimde, os zygomaticum ve çevre yapılar tercih edildiğinden, bu bölgede yer alan ve nörovasküler yapıların geçişini sağlayan foramenlere ait varyasyonların bilinmesinin anatomi literatürüne katkı sağlayacağı aynı zamanda anestezi uzmanları ve cerrahlar içinde faydalı olacağı kanaatine varılarak çalışma sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Aksu F, Ceri NG, Arman C, Zeybek FG, Tetik S. Location and Incidence of the Zygomaticofacial Foramen: An Anatomic Study. *Clinical Anatomy*. 2009;22:559–562.
2. Aziz KM, Froelich SC, Cohen PL, et al. The one-piece orbitozygomatic approach: The Mac-Carty burr hole and the inferior orbital fissure as keys to technique and application. *Acta Neurochir*. 2002;144:15–24.
3. Gonzalez LF, Crawford NR, Horgan M, et al. Working area and angle of attack in three cranial base approaches: Pterional, orbitozygomatic and maxillary extension of the orbitozygomatic approach. *Neurosurgery*. 2002;96:144–149.
4. Martins C, Li X, Rhoton AL Jr. Role of the zygomaticofacial foramen in the orbitozygomatic craniotomy: Anatomic report. *Neurosurgery*. 2003;53:168–172.
5. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Cilt 2. 5. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri. 2014;139.
6. Loukas M, Owens DG, Tubbs RS, Spentzouris G, Elochukwu A, Jordan R. Zygomaticofacial, zygomaticoorbital and zygomaticotemporal foramina: Anatomical study. *Anatomical Science International*. 2008;83: 77–82.
7. Zhao Y, Chundury VH, Blandford AD, et al. Anatomical Description of Zygomatic Foramina in African American Skulls. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, Vol. XX, No. XX. 2017;1-4.
8. Wartman CT, Loukas M, Tubbs RS. Zygomaticofacial, Zygomaticoorbital, and Zygomaticotemporal Foramina. *Clinical Anatomy*. 2009;22:637–638.
9. Ferro A, Basyuni S, Brassett C et al. Study of anatomical variations of the zygomaticofacial foramen and calculation of reliable reference points for operation. *Br J Oral Maxillofac Surg* <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.10.016>.
10. Kim HS, Oh JH, Choi Dh et al. Three-dimensional Courses of Zygomaticofacial and Zygomaticotemporal Canals Using Micro-computed Tomography in Korean. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(5):1565-1568.
11. Dwivedi D, Saxena A, Anurag, Yadav S. Zygomatico-facial And Zygomatico-orbital Foramina: Morphological Study In Dry Adult Human Skulls. *Global Journal of Research Analysis*. 2018;7(8): 67-69.
12. Mangal A, Choudhry R, Tuli A, Choudhry R, Khera V. Incidence

- and morphological study of zygomaticofacial and zygomatico-orbital foramina in dry adult human skulls: the non-metrical variants. *Surg Radiol Anat* (2004) 26: 96–99
13. Celik S, Kazak Z, Ozer MA, et al. Navigational area of the cranio-orbital foramen and its significance in orbital surgery. *Surg Radiol Anat*. 2014;36:981–988.
 14. Patel P, Belinsky I, Howard D, et al. Location of the Zygomatico-orbital Foramen on
1. the Inferolateral Orbital Wall: Clinical Implications. *Orbit*. 2013;32(5):275-277.
 15. Ferch RD, Biggs M, Morgan K. The zygomaticotemporal approach with medial petrosectomy for intradural lesions. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1999;6(4):340-343.
 16. Hwang K, Suh MS, Lee S, et al. Anatomical Studies Zygomaticotemporal Nerve Passage in the Orbit and Temporal Area. *The Journal Of Craniofacial Surgery*. 2004;15(2):209-2014.
 17. Altınörs NM. Orbito-Zigomatik Kraniotomi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3(51):40-43.
 18. Furth VR, Agur AM, Woolridge N, et al. The Orbitozygomatic Approach. *Operative Neurosurgery*. 2006;58:103-107.
 19. Kaur J, Choudhry R, Raheja S, et al. Non metric traits of the skull and their role in anthropological studies *J. Morphol. Sci*. 2012;29(4):189-194.
 20. Neri NB, Araujo-Pires Ac, Andreo JC, et al. Zygomaticofacial foramen location accuracy and reliability in cone-beam computed tomography. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2014;72:157–160.

İstanbul'da üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesi maliyet analizi

The cost analysis of a third level neonatal intensive care unit in Istanbul

Mahmut DEMİR¹ , Özgül SALİHOĞLU² ¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye² Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bakırköy, İstanbul.

Öz.

Amaç: Perinatal ve neonatal bakım alanındaki gelişmeler, daha fazla sayıda prematüre veya riskli bebeğin yaşamasına olanak sağlamıştır. Özellikle prematüre bebekler, hastanede uzun yatış süreleri nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nün doluluk oranlarını arttırmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım hastaları, maliyet açısından hastaneye yatışların en yüksek grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada, YYBÜ'ye yatan hastaların maliyetini hesaplamak ve maliyeti etkileyen faktörleri belirleyerek maliyetin azaltılması noktasında yeni hedefler belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında YYBÜ'ye yatırılıp takip ve tedavi edilen 738 hastanın demografik özellikleri, YYBÜ'ye yatış tanıları ve bu hastalara yapılan giderler retrospektif olarak incelendi. Elde edilen verilerin maliyet analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 738 hasta hasta alındı. Bu hastaların 398 (%53,9)'i erkek, 340 (%46,1)'i kızdı. Maliyet açısından bakıldığında, 750-999 gram doğum ağırlığı olan bir bebek için ortalama günlük bakım maliyeti 799,16 TL, 1000-1249 g 650,76 TL, 1250-1499 g 448,30 TL, 1500-2499 g 361,64 TL, 2500-4000 g 312,55 TL, > 4000 g doğan hastalarda 308,12 TL bulundu. Gebelik Haftası (GH)'ye göre maliyet değerlendirildiğinde; GH ≤ 27 her bir bebek için ortalama günlük bakım maliyeti 805,89 TL, 28-31 GH için 534,17 TL, 32-34 GH için 400,23 TL, 35-37 GH için 385,97 TL, 38-42 GH için 302,28 TL saptandı. GH ve doğum ağırlığı arttıkça, hastanede yatış süresi ve toplam günlük ortalama maliyetlerinin azaldığı görüldü (p<0,05). Respiratuar distres sendromu (RDS), siyanotik konjenital kalp hastalıkları (KKH), asiyanotik KKH, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni, yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), perinatal asfiksi, fetal distres tanıları alan hastaların toplam günlük ortalama maliyetlerinin yüksek olduğu görüldü (p<0,05). Çalışmamızda <1500 g altında sağ kalım oranı %81,4 ve <1000 g bebeklerin sağ kalım oranı % 36,3 saptandı. GH'sine göre özellikle ≤ 27 GH bebeklerin sağ kalım oranı % 39,5 olarak saptandı.

Sonuç: Hastanede kalış süresi ve maliyetin en güçlü belirleyici faktörlerini GH, doğum ağırlığı, RDS, fetal distres, perinatal asfiksi, asiyanotik KKH, siyanotik KKH, YDGT, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni ve MAS olarak saptadık. Özellikle YYBÜ'de yatırılan hastaların gebelik haftası ve doğum ağırlıkları azaldıkça, hastane yatış süresinin uzadığı ve maliyetin arttığı, hastaların sağkalım oranlarının azaldığı görüldü. Bunun sonucunda YYBÜ'nün maliyetini azaltmanın en efektif yolunun erken doğumun önlenmesi olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım, Maliyet analizi, Yenidoğan, Prematürite.

Abstract

Background: Developments in the field of perinatal and neonatal care have allowed a greater number of premature or risky infants to survive. Especially premature babies, because of the long length of stay in hospital Neonatal Intensive Care Unit (NICU) 's are increasing their occupancy rates. Neonatal intensive care diseases, in terms of costs constitute the largest group of hospitalization. In this study, we aimed to determine the cost of the patients in NICU, to determine the factors that affect the cost and to set new targets for what can be done to reduce the cost.

Material and Methods: The data of 738 patients who were admitted to the NICU between January 1st, 2009 and December 31st, 2009 and were followed up and treated were evaluated retrospectively. The cost analysis of all obtained data was performed.

Results: 398 (53.9%) of the 738 patients were male and 340 (46.1%) were female. In terms of cost, the average daily cost of care for a baby with a birth weight between 750-999 grams was 799.16 TL, 650.76 TL for babies 1000-1250 g, 448.30 TL for babies 1250-1499 g, 361.64 TL for babies 1500-2499 g, 312.55 TL for babies 2500-4000 g and 308.12 TL for those >4000 g. When the cost according to gestational week is evaluated: a baby with less than 28 weeks were found to be 805.89 TL, 28 to 31 weeks 534.17 TL, 32 to 36 weeks 400.23 TL, 35 to 37 weeks 385.97 TL and 38 weeks' or longer 302.28 TL. As birth weight and gestational week increased, hospitalization time and total daily average costs decreased (p <0.05). Total daily average cost of patients with respiratory distress syndrome (RDS), cyanotic congenital heart diseases (CCHDs), acyanotic congenital heart diseases (CHDs), early neonatal sepsis, congenital pneumonia, transient tachypnea of the newborn (TTN), meconium aspiration syndrome (MAS), perinatal asphyxia and fetal distress was found to be high (p <0.05). In our study, the survival rate of infants under <1500 g was 81.4% and <1000 g was 36.3%. According to gestational week, the survival rate of less than 28 weeks infants was 39.5%.

Conclusion: We found that gestational week, birth weight, RDS, fetal distress, asphyxia, CCHDs, acyanotic CHDs, TTN, early neonatal sepsis, congenital pneumonia and MAS were the strongest determinants of hospital stay and cost. It was observed that the duration of hospital stay and cost increased and the survival rates of the patients decreased especially as the gestational week and birth weights of the patients hospitalized in the NICU decreased. As a result, the most effective way to reduce the cost of the NICU was to prevent premature birth.

Keywords: Neonatal intensive care, Cost analysis, Newborn, Prematurity.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mahmut DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim
Dalı, Osmanbey Kampüsü, Haliliye,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (506) 100 63 10

E-mail: mahdem81@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 03.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 23.11.2018

Bu makale Dr. Mahmut Demir'in
Tıpta Uzmanlık tezinden
üretimiştir.

Giriş

Modern, yüksek teknolojiye sahip Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'lerin kurulması, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerin daha iyi hayatta kalmasında önemli ve kesin bir rol oynamaya başladığı dönemden itibaren sağlık bakım maliyetlerinin artması, sağlık hizmeti müdahalelerinin ekonomik değerlendirmelerinin rolünü giderek daha önemli hale getirmiştir (1).

Yapılan çalışmalara bakıldığında verilen sağlık hizmeti bakımı ekonomik açıdan değerlendirirken bazı temel şeylerin göz önünde bulundurulması gerektiği ifade edilmektedir (2, 3). Kaynakların kullanıldığı bakım hastaya zarar değil fayda vermelidir. Ancak bu basamak sağlandıktan sonra kâr-zarar oranı veya etkinlik göz önüne alınır. Perinatal bakımın mali değerlendirilmesinde en önemli metodlar gider azaltılması, marjinal analiz, kâr-zarar hesabı, maliyet-kullanılabilirlik ve maliyet-kâr analizleridir (4). Ekonomik her bir sonucun parasal olarak denkleştirildiği maliyet-fayda çalışmaları, aynı hedefe ulaşmak için iki farklı yöntemin, sağlıklı yaşam süreleri olarak kabul edildiği maliyet-fayda analizleri için karşılaştırıldığı, maliyetlendirme çalışmaları, hayat yılları gibi doğal birimlerin elde edildiği sonuç ve maliyet-etkinlik analiz çalışmaları yenidoğan bakımının ekonomik değerlendirmesinin bazı tiplerini oluşturmaktadır (5, 6).

Yenidoğan yoğun bakım hastalıkları hastaneye yatışların en pahalı yatış tipleri arasındadır (1). Bir yenidoğanın hastaneye yatışı hem bebek, hem aile için sıkıntılı bir süreçtir. Özellikle, hala Dünya çapında %5 ile %15 arasında değişen oranlarda gerçekleşen preterm doğum (7) nedeniyle doğan prematüre bebekler uzun hastanede yatış süreçleri ile YYBÜ'nün yatak kapasitelerinin çoğunu işgal etmekte ve bu durum yüksek yoğun bakım maliyetlerini de beraberinde getirmektedir (8-10). Ancak, Türkiye ve diğer gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan yoğun bakım maliyeti hakkında literatür çalışmalarında çok az bilgi bulunmaktadır.

Çalışmamızda yüksek maliyet gerektiren yenidoğan yoğun bakım ünitesinin işleyişinin maliyet analizini yapmak, maliyeti artıran sebepleri saptamak ve maliyetin azaltılması için yapılabilecekler konusunda yeni hedefler belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Hastanemiz YYBÜ'de 2009 yılında yatırılarak tedavi edilen 741 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Bebeklerden 3 tanesi eksik veri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada bebeklerin gebelik haftası (GH); annenin son adet tarihine, obstetrik ultrason ölçümüne ve New Ballard Skorlama Sistemi'ne göre saptandı. Hastaların anne yaşları, GH'si, doğum şekli [Normal spontan vajinal yol (NSVY), sezaryen doğum (C/S)], doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, doğum yerleri (hastanemizde doğum, evde sağlık personeli eşliğinde doğum, evde sağlık personeli

olmadan doğum ve dış hastanede doğum), hastanede yatış süreleri, YYBÜ'ye yatış ve takip tanıları, takiplerinde ölüm gerçekleşen bebekler belirlendi. Hastalar GH ve doğum ağırlıklarına göre gruplara ayrıldı (11-13). Maliyetin değerlendirilmesi için hastaların yatışlarından itibaren YYBÜ'de takip edildikleri basamak düzeyleri ve bu düzeylerin toplam hesaplanan maliyetleri belirlendi. Bu çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 18.06.2009 tarih ve 2009/89 nolu karar ile izin alındı.

İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 21.0 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann-Whitney U test kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. P değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 738 hasta alındı. Bu hastaların 398 (%53,9)'i erkek, 340 (%46,1)'i kızdı. Hastaların %46,1'i (n=340) NSVY ile %53,9'u (n=398) ise C/S ile doğmuştu. GH açısından % 5,1'i (n=38) ≤ 27 hafta, %10,2'si (n=75) 28-31 hafta, %7,5'i (n=55) 32-34 hafta, %14,4'ü (n=106) 35-37 hafta, %62,6'sı (n=462) 38-42 hafta, %0,3'ü (n=2) ≥ 42 haftada doğduğu saptandı. Doğum tartıları değerlendirildiğinde %0,3'ünün (n=2) doğum tartısının 500 g altında, %2'sinin (n=15) 500-749 g, %2,2'sinin (n=16) 750-999 g, %3,3'ünün (n=24) 1000-1249 g, %13,4'ünün (n=99) 1250-1499 g, %14'ünün (n=103) 1500-2499 g, %60,6'sinin (n=447) 2500-4000 g, %4,3'ünün (n=32) ise 4000 g üzerinde olduğu görüldü. Hastaların doğumlarının %73,2'si (n=540) hastanemizde, %0,5'i (n=4) sağlık personeli eşliğinde evde, %1,6'sı (n=12) sağlık personeli olmadan evde, %24,7'si (n=182) diğer hastanelerde gerçekleşmişti. Hastaların annelerinin yaşlarına bakıldığında %2,2'si (n=16) ≤ 17 yaş, %11,8'i (n=87) 18-20 yaş, %31,2'si (n=230) 21-25 yaş, %43'ü (n=317) 26-35, %11,9'u (n=88) > 35 yaş üstündeydi. (Tablo 1).

YYBÜ'deki hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde, mortalite oranı %5,8 (n=43) saptandı. Doğum tartısına göre ölen hastaların doğum ağırlığı <1250 g olan gruplardaki hastaların mortalite oranlarının, doğum ağırlığı 1250 g ve üzerinde olan gruplardaki hastaların mortalite oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,01). GH açısından mortalite oranları değerlendirildiğinde; GH'ye göre 27 hafta ve daha altında doğan hasta grubunda mortalite oranının diğer GH'de

doğan hasta gruplarının mortalite oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,01$) (Tablo 2).

Çalışmamızda hastaların YYBÜ'de yatış süreleri açısından bakıldığında, hastaların YYBÜ'de ortalama yatış süreleri; birinci basamak $6,46\pm7,56$ gün, ikinci basamak $11,99\pm15,49$ gün, üçüncü basamak $10,38\pm13,53$ gün ve toplam ortalama yatış süresi de $13,23\pm19,02$ gün olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik verileri

		n	%
Anne yaşı (yıl)	≤ 17	16	2,2
	18-20	87	11,8
	21-25	230	31,2
	26-35	317	43
	> 35	88	11,9
Cinsiyet	Erkek	398	54
	Kız	339	46
Doğum şekli	NSVY	340	46,1
	C/S	398	53,9
Doğum yeri	BEAH	540	73,2
	Evde + Sağlık Personeli	4	0,5
	Evde - Sağlık Personeli	12	1,6
	Başka Hastane	182	24,7
Doğum ağırlığı (gram)	< 500	2	0,3
	500-749	15	2
	750-999	16	2,2
	1000-1249	24	3,3
	1250-1499	99	13,4
	1500-2499	103	14
	2500-4000	447	60,6
> 4000	32	4,3	
Gebelik haftası	≤ 27	38	5,1
	28-31	75	10,2
	32-34	55	7,5
	35-37	106	14,4
	38-42	462	62,6
	≥ 42	2	0,3

NSVY: normal spontan vajinal yol

C/S: sezeryan doğum

BEAH: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Hastalara ait elde edilen veriler maliyet açısından değerlendirildiğinde; hastaların anne yaşları ve cinsiyetlerinin birinci, ikinci, üçüncü basamak ve toplam ortalama günlük maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, anne yaşı ve hasta cinsiyetlerinin maliyeti etkilemediği görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4).

Doğum şekline göre birinci, ikinci ve üçüncü basamak günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$); C/S doğanlarda NSVY ile doğanlara göre toplam ortalama günlük maliyetlerin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$) (Tablo 4).

GH'ye göre maliyet değerlendirildiğinde birinci ve üçüncü

basamak günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), ikinci basamak günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu ($p<0,01$), farklılığın <27 GH doğan hastaların ikinci basamak ortalama maliyetlerinin diğer GH'de doğan hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,025$; $p=0,016$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,05$), 28-31 GH arasında doğan hastaların ikinci basamak ortalama maliyetleri 35-37 ve 38-42 GH arası doğan hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,022$; $p=0,001$; $p<0,05$), 32-34 GH arası doğan hastaların da ikinci basamak ortalama maliyetleri 38-42 hafta arası doğan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,010$; $p<0,05$) (Tablo 4)

GH'ye göre toplam ortalama günlük maliyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0,01$), farklılığın <27 GH doğan hastaların toplam ortalama günlük maliyetleri; 28 GH'den büyük doğan hastalara göre anlamlı derecede yüksek ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$), 28-31 GH arası doğan hastaların maliyetleri 32 GH'den büyük doğan hastalara göre toplam ortalama günlük maliyetleri anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,001$ $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$), 32-34 ve 35-37 GH arası doğan hastaların da toplam ortalama günlük maliyetleri, 38-42 GH arası doğan olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). GH'ye göre toplam ortalama günlük maliyetler değerlendirildiğinde; GH azaldıkça toplam ortalama günlük maliyetlerde artış olduğu görüldü. Ortalama günlük maliyet GH ≤ 27 hafta olan hastalarda $805,89\pm343,37$ TL, 28-31 GH arasında doğan hastalarda $534,17\pm235,9$ TL, 32-34 GH arasında doğan hastalarda $400,23\pm125,34$ TL, 35-37 GH arasında doğan hastalarda $385,97\pm143,16$ TL, 38-42 GH arasında doğan hastalarda $302,28\pm117,36$ TL olarak saptandı (Tablo 4, Şekil 1).

Doğum tartısına göre maliyet değerlendirildiğinde; hastaların doğum tartısına göre birinci ve üçüncü basamak günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), olguların ikinci basamak günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p<0,01$), farklılığın 750-999 g arası doğan hastaların ikinci basamak ortalama maliyetlerinin 1500 g ve üzeri doğan hastalardan anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,015$; $p=0,010$; $p=0,050$; $p<0,05$), 1000-1249 g arası doğan hastaların ikinci basamak ortalama maliyetlerinin 1250-1499 g ve 1500-2499 g arası doğan hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,027$; $p=0,004$; $p<0,05$), 1250-1499 g arası doğan hastaların ikinci basamak ortalama maliyetlerinin 1500-2499 g arası ve 2500-4000 g arası doğan hastalardan anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p=0,013$; $p=0,001$; $p<0,05$) (Tablo 4).

Doğum tartısına göre toplam ortalama günlük maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu

($p<0,01$), farklılığın 750-999 g arası doğan hastaların toplam ortalama günlük maliyetlerinin 1250-1499 g, 1500-2499 g, 2500-4000 g arası ve >4000 g doğan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$), 1000-1249 g arası doğan hastaların toplam ortalama günlük maliyetlerinin 1250-1499 g, 1500-2499 g, 2500-4000 g arası ve >4000 g doğan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$), 1250-1499 g arası doğan hastaların toplam ortalama günlük maliyetlerinin 1500-2499 g, 2500-4000 g arası ve >4000 g hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$), 1500-2499 g arası olguların

toplam ortalama günlük maliyetlerinin 2500-4000 g arası ve >4000 g doğan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$; $p=0,023$; $p<0,05$). Doğum tartısına göre hastaların toplam ortalama günlük maliyetleri değerlendirildiğinde; hastaların doğum tartısı azaldıkça toplam ortalama günlük maliyetlerinde artış olduğu görüldü. Ortalama günlük maliyet; doğum tartısı 750-999 g $799,16\pm349,02$ TL, 1000-1249 g $650,76\pm337,78$ TL, 1250-1499 g $448,30\pm117,41$ TL, 1500-2499 g $361,64\pm132,09$ TL, 2500-4000 g $312,55\pm136,35$ TL, >4000 g doğan hastalarda $308,12\pm100,24$ TL olarak saptandı (Tablo 4, Şekil 2).

Tablo 2. Doğum tartısı ve gebelik haftasına göre ölüm gerçekleşen hastalar

	Ölüm		p	
	Var n (%)	Yok n (%)		
Doğum ağırlığı (gram)	<750	13 (%76.47)	4 (%23.53)	0.001*
	750-999	8 (%50)	8 (%50)	
	1000-1249	7 (%29.2)	17 (%70.8)	
	1250-1499	1(%1.01)	98 (%98.99)	
	1500-2499	2 (%1.9)	101 (%98.1)	
	2500-4000	11 (%2.5)	436 (%97.5)	
	> 4000	1 (%3.1)	31 (%96.9)	
Gebelik haftası	≤ 27	23 (%60.5)	15 (%39.5)	0.001*
	28-31	7 (%9.3)	68 (%90.7)	
	32-34	1 (%1.8)	54 (%98.2)	
	35-37	5 (%4.7)	101 (%95.3)	
	38-42	7 (%1.5)	455 (%98.5)	
	≥ 42	0 (%)	2 (%100)	

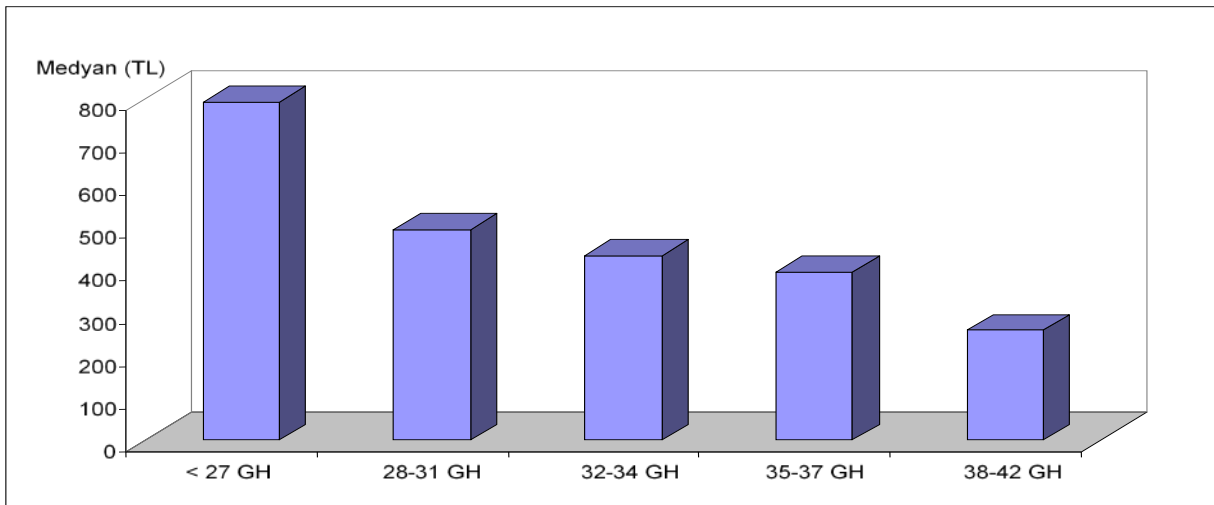
Ki-Kare test kullanıldı * $p<0.01$

Tablo 3. Hastaların YYBÜ'de yatış gün sayıları ve maliyet dağılımı

	Min-Max	Ort±SD
1. Basamak Yatış Günü	1-104	6,46±7,56
1. Basamak Maliyet	217,8-25832,06	1572,47±1756,97
Günlük Ortalama Maliyet	56,10-1735,8	248,61±72,62
2. Basamak Yatış Günü	1-129	11,99±15,49
2. Basamak Maliyet	159,8-62795,2	5555,12±6978,35
Günlük Ortalama Maliyet	39,27-917,81	508,35±109,36
3. Basamak Yatış Günü	1-62	10,38±13,53
3. Basamak Maliyet	764,5-53756,92	8077,45±9689,67
Günlük Ortalama Maliyet	239,86-1752,48	934,25±233,64
Toplam Yatış Günü	1-153	13,23±19,02
Toplam Maliyet	159,8-84080,7	5422,89±9136,12
Günlük Ortalama Maliyet	80,02-1756,33	371.03±199.47

Tablo 4. Hastaların sosyodemografik verilerinin maliyet analizi

		Günlük Ortalama Maliyet			
		1. Basamak Ort±SD	2. Basamak Ort±SD	3. Basamak Ort±SD	Toplam Ort±SD
Anne yaşı	≤ 17	233,46±68,57	506,32±115,6	869,22±37,02	329,26±161,1
	18-20	253,27±59,22	550,12±112,01	1054,7±286,28	398,28±246,05
	21-25	247,64±38,85	498,32±100,55	891,22±207,6	380,94±195,4
	26-35	244,09±41,29	501,47±116,8	947,45±240,4	354,68±187,1
	> 35	266,06±173,46	516,16±96,43	936,85±240,1	384,51±206,2
	p	0,277	0,260	0,407	0,147
Cinsiyet	Erkek	246,60±48,32	516,38±103,70	945,85±249,71	376,83±213,32
	Kız	251,07±93,74	499,14±115,44	919,32±213,32	363,98±182,22
	p	0,877	0,169	0,593	0,487
Doğum şekli	NSVY	248,61±43,24	520,87±114,23	943,49±239,58	338,24±172,91
	C/S	248,61±90,95	501,58±106,28	930,37±232,31	398,96±215,88
	p	0,069	0,486	0,662	0,001*
Doğum ağırlığı	750-999 g	225,8±51,33	447,02±97,75	965,14±250,85	799,16±349,02
	1000-1249 g	349,44±401,63	450,07±106,65	899,44±257,01	650,76±337,78
	1250-1499 g	248,37±39,81	482,01±81,13	935,59±195,86	448,30±117,41
	1500-2499 g	244,59±54,0	516,19±100,89	936,06±135,65	361,64±132,09
	2500-4000 g	247,93±43,20	538,01±117,07	1010,22±246,34	312,55±136,35
	> 4000 g	236,52±15,46	506,62±55,31	878,16±121,85	308,12±100,24
p	0,283	0,001*	0,329	0,001*	
Gebelik haftası	≤ 27 hafta	222,78±61,64	410,31±133,73	877,52±258,97	805,89±343,37
	28-31 hafta	271,98±193,39	494,15±87,46	925,79±233,99	534,17±235,9
	32-34 hafta	247,08±34,15	481,63±92,62	923,57±60,62	400,23±125,34
	35-37 hafta	246,87±59,09	507,93±81,95	970,39±180,48	385,97±143,16
	38-42 hafta	246,58±40,29	532,89±122,6	1027,41±266,79	302,28±117,36
	p	0,423	0,001*	0,326	0,001*
Doğum yeri	BEAH	251,12±81,28	508,38±104,02	933,52±226,35	393,89±197,91
	Evde+Sağlık Personeli	245,62±14,66	489,5	-	275,22±65,42
	Evde-Sağlık Personeli	231,14±53,32	496,62±214,33	-	263,64±106,17
	Başka Hastane	242,25±39,03	509,98±141,29	940,39±298,22	312,07±196,45
	p	0,993	0,999	0,465	0,001*



Şekil 1. Gebelik haftasına göre toplam ortalama günlük maliyetlerin dağılımı
GH: gebelik haftası

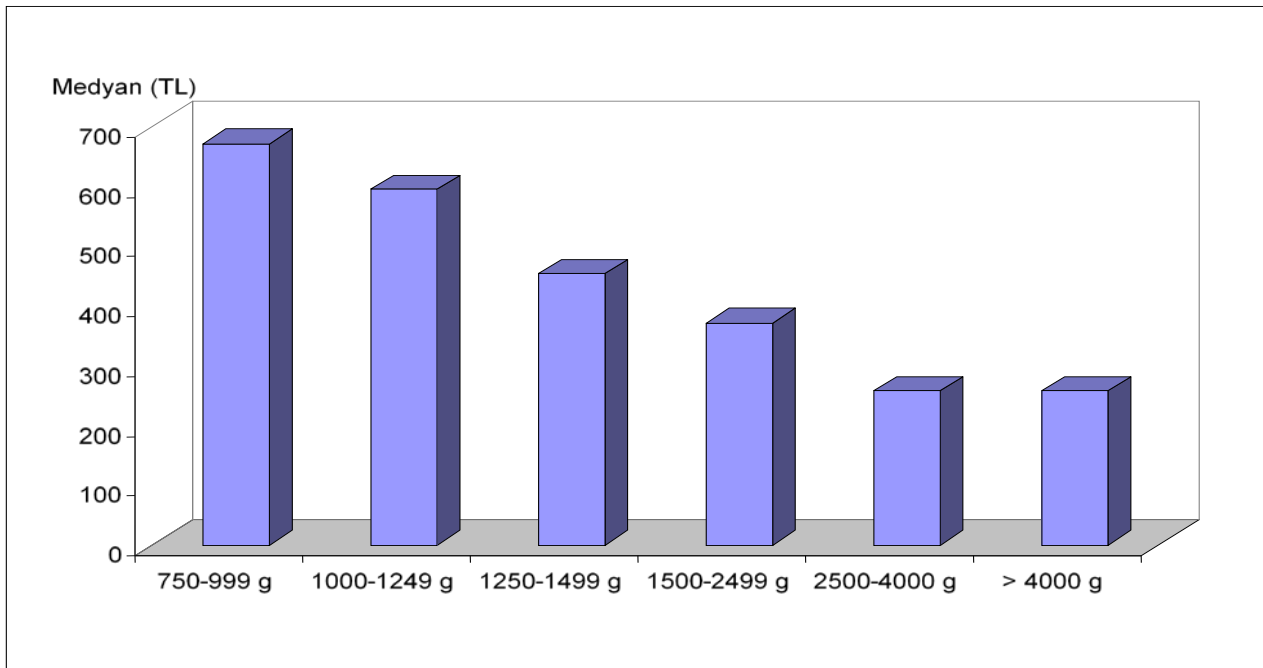
Hastaların YYBÜ'ye yatış ve takipteki tanılarına göre maliyet analizinde; İndirekt hiperbilirubinemi tanısı alan hastalarda, tanı almayan hastalara göre toplam günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0,01$). Takiplerinde respiratuvar distres sendromu (RDS), siyanotik konjenital kalp hastalıkları (KKH), asiyanotik KKH, erken sepsis, konjenital pnömoni, yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), perinatal asfiksi, fetal distres tanıları alan hastaların, bu tanıları almayan hastalara göre toplam günlük ortalama maliyetlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı alan hastaların, bu tanıları almayan hastalara göre toplam günlük ortalama maliyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

YYBÜ'nün maliyet değerlendirilmesinde 1. basamak günlük ortalama maliyet $248,61\pm72,62$ TL, 2. basamak günlük ortalama maliyet $508,35\pm109,36$ TL, 3. basamak günlük ortalama maliyet $934,25\pm233,64$ TL, toplam gün-

lük ortalama maliyet $371,03\pm199,47$ TL saptandı. YYBÜ'de takip edilen 738 olgunun 1 yıllık toplam maliyeti $3622640,452$ TL olarak hesaplandı (Tablo 3).

Tartışma

YYBÜ'lerindeki gelişmeler, prematüre bebeklerin sağ kalım beklentilerini önemli ölçüde arttırmış olsa da, hayatta kalma umutları yüksek bir maliyetle gerçekleşebilmektedir (1). Hasta bakımının maliyeti doğrudan ve dolaylı maliyetlerin toplamından oluşmaktadır (14, 15). Doğrudan maliyetler; hastalara, araştırmalara, sarf malzemelerine, ilaçlara vb. doğrudan faturalandırılabilen maliyetlerdir. Dolaylı maliyetler, doğrudan hastalara faturalandırılmayanlar; idari ve büro personeli maaşları, malzeme hizmetlerine ve yan hizmetlerin tedarikine olan maliyetlerdir. Dolaylı maliyet giderleri, ünite tarafından işgal edilen yerin büyüklüğünü veya YYBÜ'de bulunan hasta yataklarının, diğer hastanede bulunan tüm hasta yataklarının oranına göre keyfi muhasebe kuralları kullanılarak yapılır (14).



Şekil 2. Doğum ağırlığına göre toplam günlük ortalama maliyetlerin dağılımı

YYBÜ'nün kuruluş ve işletme maliyetleri ile birlikte toplam yenidoğan bakımı maliyeti YYBÜ'nün organizasyonu için gerekli girdilerin optimize edilmesine yardımcı olabilir. Ülkemizde daha önce bildirilmemiş olan YYBÜ bakımının sağlanmasında yer alan maliyetlerin bileşenlerinden özellikle doğrudan maliyetin analizini yapabildik. Herhangi bir maliyet etkinliği veya maliyet-fayda analizi yapmamasına rağmen, çalışmamız daha fazla maliyeti düşürme denemelerinin planlanması için zemin oluşturabilir.

Gelişmiş ülkelerde YYBÜ'deki gelişmeler kritik hasta yenidoğanların hayatta kalma olasılığını arttırmıştır. Avusturya'da Victoria Bebek İşbirliği Çalışma Grubu çalışmasına göre uygun planlama ile 500-999 g arasındaki yenidoğanların maliyetinin düşürülebildiği bildirilmiştir (16). Bu çalışma bize uygun planlama ile maliyetin azaltılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda farklı doğum ağırlığına ve farklı GH'ye sahip bebeklerin ortalama YYBÜ'de kalış süresi ve hasta-

ne masraflarının anlamlı düzeyde farklı olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda, hastanede kalış süresi için en güçlü belirleyici faktör olarak GH, doğum ağırlığı, RDS, fetal distres, perinatal asfiksi, asiyanotik KKH, siyanotik KKH, YDGT, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni ve MAS olduğunu saptadık. Stahlman (17) tarafından yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı ile maliyet arasında ters orantı olduğu ileri sürülmüş, doğum ağırlığı azaldıkça maliyetin arttığı ifade edilmiştir. Jacinto ve ark. (18) 1500 g altında doğan bebeklerin YYBÜ'de uzun süre yattıklarını, yatış sürelerinin doğum ağırlığıyla ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir. Powell ve ark.'nın (19) yaptıkları çalışmada hastaların GH, doğum ağırlığı, solunum sıkıntısı, enfeksiyon ve metabolik problemleri taburculuk zamanının belirleyici faktörleri olarak saptanmıştır. Jijon ve ark. (20) yatış süresinin en dikkat çeken belirleyici faktörü olarak GH olduğunu, GH'nin her bir haftasının artışı ile kalış süresinin katlanarak azaldığını bildirmişlerdir. GH, RDS varlığı ve neonatal pnömoniyi hastane ücretlerinin en güçlü belirleyicileri olarak saptamışlardır. Akman ve ark. (21) yaptıkları çalışmada doğum kilosu, BPD, intrakranial hemoraji (İVH) ve mekanik ventilasyon gerektiren RDS varlığını, yatış süresini ve hastane maliyetini belirleyen en güçlü belirleyici faktörler olarak bildirmişlerdir. Hastaların YYBÜ'de yatış süreleri ve maliyet ile ilgili yapılan çalışmalarda; Akman ve ark.'nın (21) yaptıkları çalışmada doğumda <1000 g doğan bebekler için, hastanede medyan yatış süresi 60 (48-93) gün ve hasta başına düşen medyan maliyeti 11430 \$ (7035-23215\$) (17052.53 TL), günlük ortalama maliyet 188 \$ (146-250\$) (280.45 TL); 1001-1500 g arasında medyan yatış süresi 26 (10-53) gün, hasta başına düşen medyan maliyeti 4710 \$ (2750-12500\$) (7025.64 TL), günlük ortalama maliyet 206 \$ (57-278\$) (307.24 TL); 1501-2000 g arasında medyan yatış süresi 12 (4-28) gün, hasta başına düşen medyan maliyeti 3262 \$ (750-8000\$) (4865.17 TL), günlük ortalama maliyet 274 \$ (161-667\$) (408.67 TL); 2001-2500 g arasında medyan yatış süresi 8 (5-20) gün, hasta başına düşen medyan maliyeti 2695\$ (2395-2800\$) (4019.64 TL), günlük ortalama maliyet 337\$ (300-350\$) (502.64 TL) olduğu saptanmıştır. Narang ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada; doğum ağırlığı <1000 g olan bebekler için YYBÜ'de ortalama toplam maliyeti 3800 \$ (5639.05 TL) saptanmıştır. Doğum ağırlığı <1500 g hastalarda doğum ağırlığındaki her 250 g artış için maliyette yaklaşık %50 azalma olduğunu bildirmişlerdir. Mekanik ventilasyon desteği verilen bebekler için yenidoğan yoğun bakımı için; 500-999 g arasında bebekler için günlük medyan hastanede kalış süresi 68 gün, medyan total maliyet 3800 \$ (7926.17 TL), 1000-1249 g arasında bebekler için günlük medyan hastanede kalış süresi 48 gün, medyan total maliyet 2000 \$ (5915.48 TL), 1250-1499 g arasında bebekler için günlük medyan hastanede kalış süresi 30 gün, medyan total maliyet 950

\$ (3381.73 TL), 1500-1749 g arasında bebekler için günlük medyan hastanede kalış süresi 20 gün, medyan total maliyet 650 \$ (2601.36 TL); \geq 1750 g bebekler için günlük medyan hastanede kalış süresi 14 gün, medyan total maliyet 480 \$ (1701.18 TL) olarak saptanmıştır. Cuevas ve ark.'nın (11) çalışmasında doğumda hastaneye yatış ücretlerinin, GH'nin artmasıyla dramatik olarak azaldığı görülmüştür. Aynı çalışmada doğum haftasına göre gruplara ayrılan hastalar <26, 26-28 ve 29-32 GH doğan bebeklerin maliyetlerinin 33-36 ve >37 GH doğan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek oldukları bildirilmiştir. GH'nin artması ile başlangıçtaki hastane maliyetlerinin anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Doğumda 1250 g veya daha düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin, diğer tüm gruplardan daha yüksek hastane ücretlerine sahip oldukları bildirilmiştir. 1251 ile 1500 g arası doğan bebeklerin hastane ücretleri, 2001 ile 2499 g ve 2500 g ve daha büyük doğum tartısına sahip hastalara göre hastane ücretlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Rogowski (23) tarafından yapılan bir çalışmada, hayatta kalmayanlar da dahil olmak üzere, doğum ağırlığı 750 g'dan fazla olan tüm bebeklerde, doğum ağırlığındaki her 250 gramlık bir artışın, ilk yılda 12.000 ile 16.000 \$ arasında bir tasarruf ve doğum ağırlığındaki her 500 gramlık bir artışın da maliyeti 28.000 \$ azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda toplamda ortalama günlük maliyetler değerlendirildiğinde GH ve doğum tartısı azaldıkça hastanede yatış sürelerinin arttığı, bunun paralelinde yatan hastaların maliyetinin arttığı görüldü. Prematürite ve düşük doğum ağırlığının sağlık hizmeti ücretleri üzerindeki etkilerini açık bir şekilde ortaya koyduğu, YYBÜ'ye yatırılan hastaların GH ve doğum ağırlıkları azaldıkça hasta maliyetinin arttığını göstermektedir. Bu sonuçlar neticesinde preterm doğumların önlenmesi durumunda YYBÜ'ye yatırılan hastaların maliyetinin azaltılabileceği görülmektedir.

Gerçek bakış açısını elde etmek için YYBÜ bakımının maliyetleri, elde edilen yaşam yılı sayısı ve diğer kritik bakım maliyetleri ile karşılaştırılmalıdır. Tyson ve ark. (24) 1000 -1500 g arasındaki infantlar için hayat kalitesi sağlanmış her yılın maliyetinin 40 yaşındaki hipertansif hastayı tedavi etmekten daha az olduğunu, Lewit ve ark. (25) düşük doğum ağırlıklı infantların yıllık maliyetleri ile diğer major sağlık problemlerinin maliyetlerini karşılaştırdıklarında yıllık sigara içiminin maliyetinin üçte biri civarında olduğunu çalışmalarında bildirmişlerdir. Narang ve ark. (22) yaptıkları çalışmada koroner arter bypass hastasının maliyeti 1 ile 1,5 lacs (3330-5000 TL) ve bu hastanın ortalama 5-10 yıl yaşam süresi olduğunu, diğer taraftan 1000-1500 g arasında ki bir bebeğin yenidoğan yoğun bakım maliyetinin 65000Rs. (2200 TL) ve bu bebeklerin ise 50-70 yıllık bir ömrü olabileceğini ifade etmişlerdir.

Sağ kalım oranlarındaki artış, YYBÜ'de verilen tedavinin sınırlanmasını öneren insanların sıklıkla gözünden kaç-

maktadır. İsviçre’de modern perinatal bakım uygulaması 1500 g altında doğan bebeklerde sağ kalım oranlarını arttırmıştır (26). Hack M. ve Fanaroff A.A. (27) yaptıkları bir araştırmada 800 g altında doğum ağırlığına sahip bebeklerin sağ kalım oranını % 20 ile % 44 arasında göstermişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü (‘National Institute of Child Health and Human Development’, NICHD) raporlarında, 1997-2002 yılları arasında doğum ağırlıklarına göre 501-750 g, 751-1000 g, 1001-1250 g ve 1251-1500 g için sağ kalım oranları sırasıyla %55, %88, %94 ve %96 olarak verilmiştir (28). Ülkemizdeki çeşitli merkezlerde 1500 g altı bebekler için sağ kalım oranlarının %66,3-%83,5 arasında olduğu, ülkemiz genelinde ise ortalama %75 olduğu bildirilmiştir (29). Okulu ve ark.’nın (30) çalışmasında sağ kalım oranlarının, 750-999 g arası bebeklerde %81, 1000-1249 g arasındakiler için %100, 1249-1500 g arası bebeklerde ise %88, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin genelinde ise %81,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda <1500 g altında sağ kalım oranı %81,4 ve <1000 g altında bebeklerin sağ kalım oranı %36,3 saptandı. GH’sine göre özellikle ≤ 27 GH bebeklerin sağ kalım oranı %39,5 olarak saptandı. Yukarıda ifade edildiği gibi yenidoğanlara yapılan harcamalar maliyet etkinlik açısından değerlendirildiğinde; etkin sonuçlar elde edildiği, ayrıca preterm doğumlarda artan sağ kalım oranları modern perinatal bakım maliyeti yüksek olsa da, elde edilen hayat kalitesi sağlanmış yıl olarak ölçüldüğünde, neonatal bakımın maliyetinin pahalı olmadığı görülecektir.

Sonuç

GH ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerin YYBÜ’de yatış süreleri daha fazla olup maliyeti artırmaktadır. Ayrıca çalışmamızda RDS, siyanotik KKH, asiyantotik KKH, erken neonatal sepsis, konjenital pnömoni, YDGT, MAS, asfiksi ve fetal distres tanısı alan hastaların YYBÜ maliyetinin yüksek olduğu görüldü. Sonuçta YYBÜ’nün ücretlerini azaltmanın en efektif yolları riskli gebelikleri belirleyip perinatal bakım vererek ve erken doğumu sayılarını aşağı çekerek gerçekleştirilebileceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, Neonatal Intensive Care for Low Birthweight Infants: Costs and Effectiveness. Health Technology Case Study, 1987; 38.
2. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford, England: Oxford University Press, 1986.
3. Mugford M, Drummond MF. The role of economics in the evaluation of care. In Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ, eds. Effective Care in Pregnancy and Childbirth. Oxford: Oxford University Press, 1991: 86-96
4. Asim K, Frank A. Cost benefit in perinatal medicine. Chervenak. Textbook of Perinatal Medicine, Second Edition, volume 1,
5. Drummond MF. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ 1996; 313: 275-283.
6. Brosnan CA, Swint JM. Cost analysis: Costs and application.

- Public Health Nursing 2001; 18: 13-18.
7. Govindaswami B, Jegatheesan P, Nudelman M, Narasimhan SR. Prevention of Prematurity: Advances and Opportunities. Clin Perinatol. 2018 Sep;45(3):579-595.
8. Gray JE, McCormick MC, Richardson DK, Ringer S. Normal birth weight intensive care unit survivors: outcome assessment. Pediatrics 1996; 97:832- 838.
9. Ringborg A, Berg J, Norman M, Westgren M, Jönsson B. Pre-term birth in Sweeden: what are the average lengths of hospital stay and the associated inpatient costs? Acta Paediatr 2006; 95:1550-1555.
10. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et all. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. Pediatrics 2007;120:e1-9.
11. Cuevas KD, Silver DR, Brooten D, Youngblut JM, Bobo CM. The cost of prematurity: hospital charges at birth and frequency of rehospitalizations and acute care visits over the first year of life: a comparison by gestational age and birth weight. Am J Nurs. 2005 Jul;105(7):56-64.
12. Engle William A, Kominiarek Michelle A. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. Clinics in perinatology, 2008, 35.2: 325-341.
13. Ashwin Ramachandrappa and Lucky Jain. The Late Preterm Infant. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2011, 629-32.
14. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. Pediatrics 1999; 103:329-335.
15. Rosenstein AH. Fixed vs variable costs of hospital care. JAMA 1999, 18: 282: 630.
16. Victorian Infant Collaborative Group. The cost of improving outcome of infants of birth weight 500–900 g in Victoria. J Paediatr Child Health 1993; 29:56–62.
17. Stahlman MT: Newborn intensive care: success or failure. J Pediatr 1984; 105:162-167.
18. Jacinto A, Hernandez, J’oan Offutt L, Joseph Butterfield. The cost of care of the less than 1000 gram infant, Clin Perinatol 1986; 13 (2):461-475.
19. Powell PJ, Powell CVE, Hollis S, et al. When will my baby go home? Archives of Disease in Childhood 1992; 67:1214-6.
20. Jijon CR, Jijon Letart FX. Perinatal predictors of duration and cost of hospitalisation for premature infants. Clinical Pediatrics 1995; 34(2):79–85.
21. Akman İ, Cebeci D, Özek E, İmamoğlu S. Effects of perinatal factors on the duration and cost of hospitalization for premature infants at a university hospital in Istanbul. Turk J Med 2002; 32:159-163.
22. Anil Narang, P.S Sandesh Kiran, Praveen Kumar. Cost of Neonatal Intensive Care in a Tertiary Care Center. Indian Pediatrics 2005; 42:989-997.
23. Rogowski J. Cost-effectiveness of care for very low birth weight infants. Pediatrics 1998; 102(1):35–43.
24. Tyson J. Evidence based ethics and the care of premature infants .The Future of Children 1995; 5:197-213.
25. Lewit EM, Schuurmann L, Baker L, et al. The direct cost of low birth weight: Low birth weight. The Future of Children 1995; 5:35-36.
26. Hagberg B: Epidemiological and preventive aspects of cerebral palsy and severe mental retardation in Sweden. EurJPediatr 1979; 130:71-78.
27. Hack M, Fanaroff AA: Changes in the delivery room care of the extremely small infant (< 750 g): effects on morbidity and outcome. NEngJ Med 1986; 314: 660-664.
28. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et all. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal mortality and morbidity for very low birthweight infants.

- Am J Obstet Gynecol 2007; 196:147.e1- e8.
29. Türkiye'de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite-2002. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2005; 12:10-14.
30. Okulu E, Akın İ. M, Atasay B, Arsan S, Türmen T. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerin gebelik haftası ve doğum ağırlıklarına göre sağkalım, hastanede yatış süreleri ve rehospitalizasyon oranları. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2010; 4(2): 77-83.

Tip 2 diyabetes mellitusun plazma fibrinojen düzeyine etkisi

The impact of type 2 diabetes mellitus on plasma fibrinogen level

Eren GÜRKAN¹ , Birsal KAVAKLI² ¹ Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, HATAY² Özel Memorial Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

Öz.

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus (DM)'un plazma fibrinojen düzeylerine etkisini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Çalışma grubumuz 1998-1999 yılları arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları uzman polikliniğine başvuran 50 tip 2 DM hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası değerlendirmede yaş değişkeninde korelasyon analizi, fibrinojen düzeylerinde Student-T ve ANOVA test, diğer değişkenlerde ki-kare testi ile uygulanmıştır.

Bulgular: Plazma fibrinojen düzeyinin yaşla pozitif korelasyon gösterdiği ($p=0,005$) fakat DM varlığının bu duruma etki etmediği gözlemlendi. Tip 2 DM varlığında ortalama plazma fibrinojen düzeyi $372,21 \pm 69,2$ mg/dl, kontrol grubunda ise $336,86 \pm 59,92$ mg/dl olarak ölçüldü. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0,005$).

Sonuç: Plazma fibrinojen düzeyi yüksekliği koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız risk faktörüdür. Tip 2 DM'de artmış KAH riski vardır. Bu risk artışına hemostatik bozukluk olarak plazma fibrinojen düzeyi de katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Tip 2 DM, Fibrinojen.

Abstract

Background: To assess type 2 diabetes mellitus (DM) impact on plasma fibrinogen levels

Material and Methods: Our study group consisted of 50 patients with type diabetes and 50 healthy control groups who applied to the Internal Medicine Specialist Policlinic of Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital between 1998- and 1999. Intergroup analysis was performed by age-related correlation analysis, fibrinogen levels by Student-T, ANOVA test, and other variables by chi-square test.

Results: Plasma fibrinogen level correlated positively with age ($p = 0,005$) but DM presence did not affect this condition. Mean plasma fibrinogen level was measured as $372,21 \pm 69,2$ mg/dl in type 2 DM and $336,86 \pm 59,92$ mg/dl in the control group. This statistical significance was significant ($p=0.005$).

Conclusion: Elevated plasma fibrinogen level is an independent risk factor for coronary artery disease (CAD). Type 2 DM has an increased risk of CAD. Plasma fibrinogen levels also contribute to hemostatic abnormalities in this increased risk.

Keywords: Coronary artery disease, Type 2 DM, Fibrinogen.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Eren GÜRKAN

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Endokrinoloji ve
Metabolizma BD. Alahan Mah.
Antakya- Hatay

Tel: +90 (544) 636 74 84,

E-mail: erengurkan@ttmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

DM toplumlarda değişen oranlarda görülen mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden mortalite ve morbiditesi yüksek bir metabolizma hastalığıdır. Günümüzde DM'deki mortalite ve morbite artışının en önemli nedeni bu kronik vasküler komplikasyonlardır. Tip 2 diyabette komplikasyonlara bazen tanı sırasında bile rastlanılmaktadır (1). Makrovasküler (serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı) komplikasyonların etiyolojisinde endotel hasarı, dislipidemi ve bozulmuş hemostaz sorumlu tutulmaktadır (1,2).

KAH'ın koagülasyon sistemine ait karakteristikleri; artmış fibrinojen, faktör VII ve VIII ve azalmış fibrinolitik aktive düzeyleridir. DM'de hemostatik sistem aktive olmuştur ve artmış koagülabilité mevcuttur. Bu durumun mikro ve makrovasküler komplikasyonların varlığında ya da daha onlar oluşmadan önce var olduğu gösterilmiştir. (3-5). Plazma fibrinojen düzeyi ile ölümcül kardiyovasküler hastalık arasında kuvvetli ve bağımsız bir ilişkinin varlığı birçok prospektif çalışmada gösterilmiştir. Dahası bu bağlantı uzun dönemde de kalıcı olmaktadır (6). Framingham Heart Study'de ilk ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda artmış serum fibrinojen düzeyi önemli ve bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (7).

Fibrinojen, hipertansiyon, DM, sigara, obezite, artmış hemotokrit düzeyleri ve dislipidemi gibi risk faktörleri ile birleşir ve etkilerini artırır (8).

Tip 2 diyabette KAH ait koagülasyon sistemi bozukluklarının birçoğuna rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı Tip 2 diyabetin plazma fibrinojen düzeylerine etkisi araştırmak ve böylece KAH risk faktörleri arasında yer alan fibrinojenin önenebilir bir risk faktörü olarak önemine karar verebilmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya koroner arter hastalığı için risk grubunda olan, 40-75 yaşları arasında toplam 100 hasta alındı. Tip 2 diyabetli hasta sayımız 50, kontrol grubumuz 50 hastadan oluşmaktaydı. Çalışma gruplarımız arasında yaş, cinsiyet, HT, hiperkolesterolemi, obezite ve sigara içiciliği açısından denklik söz konusuydu. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Katılımcılardan onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tip 2 diyabetli hastalar WHO kriterlerine göre venöz plazmada enzimatik yöntemle ölçülen kan glikoz düzeyi ≥ 140 mg/dl ve OGTT'de ≥ 200 mg/dl olarak ölçülen 40 yaşından büyük hastalar kabul edildi. Kontrol grubu sağlık kurul raporu için müracaat eden diyabeti veya prediyabeti olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışmamızda fibrinojen düzeyini etkileyeceğini düşündüğümüz yaş, sigara içiciliği, oral kontraseptif kullanımı, obezite, alkol ve ilaç kullanımı, enfeksiyon ve inflamasyon varlığı vb. dikkate alındı. Fibrinojen artırdığı bilinen faktör-

leri taşıyan bireyler (örneğin 3 hasta enfeksiyon nedeniyle) çalışmaya alınmadı.

Fibrinojen düzeyi Clauss'un pıhtılaşma metoduyla ölçülmüştür. Testin esası fazla miktarda trombin varlığında, dilüe plazmanın pıhtılaşma anında plazma fibrinojen düzeyi ölçümü prensibine dayanmaktadır.

İstatistik Analiz

İstatistik testler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programıyla yapılmış olup, yanılma payı $p=0,05$ olarak alınmıştır. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar yaş değişkeninde korelasyon analizi, fibrinojen düzeylerinde Student-T ve ANOVA test, diğer değişkenlerde ki-kare testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda tip 2 diyabetin plazma fibrinojen düzeyine etkisini değerlendirirken bu faktöre etki edebilen yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, obezite gibi diğer faktörleri de değerlendirdik (Tablo.1). Yaş ile Fibrinojen korelasyonu Spearman rank korelasyon ile analiz edildiğinde, aralarındaki korelasyon %29 'dur. Bu katsayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Yaş ile fibrinojen ilişkisi diyabet durumuna göre değerlendirildiğinde; diyabet olmayan grupta korelasyon %19 ($p=0,175$) ve diyabeti olan grupta korelasyon %16 ($p=0,261$) olarak bulunmuştur. Dolayısıyla diyabetin varlığı ya da yokluğu yaş-fibrinojen ilişkisini etkilememektedir. Sigara içenlerde daha düşük serum fibrinojen düzeyi gözlemlendi fakat istatistik açıdan anlamlılığı yoktu ($p=0,45$) (Tablo.2).

Çalışma grubumuzda tip 2 diyabetli hastalarda plazma fibrinojen düzeyi $372,64 \pm 62,5$ mg/dl kontrol grubumuzda $336,6 \pm 60,51$ mg/dl bulunmuştur (Tablo.2). Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,005$).

Tartışma

Mikro ve makrovasküler hastalıkların hemostatik anormallikler ile ilişkisi bilinmektedir. Bu çalışmada koroner arter hastalığı ile ilişkisi daha önceden ortaya konmuş plazma fibrinojen düzeyinin tip 2 diyabet ile ilişkisi ortaya koymaya çalıştık.

Prospektif veriler değerlendirildiğinde inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlarla plazma fibrinojen düzeyi arasında anlamlı bir ilişki varlığı görülmektedir (8). Görece küçük ölçekli bir çalışmada tip 2 diyabetin hiperkoagülabl bir durum olduğu ve vasküler komplikasyonları olan tip 2 diyabetli hastalarda plazma fibrinojen düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ve koagülasyon sistemindeki aktivasyonun vasküler komplikasyonlara yol açabileceği öne sürülmüştür (9).

Tablo 1. Çalışma gruplarımızın antropometrik ölçümleri ve serumun fibrinojen düzeyine etki eden faktörlerin dağılımı

Parametre	Tip2 DM (+)	Kontrol
	n(%)	n(%)
Yaş (yıl)	57,72	53,82
Cinsiyet	Kadın	35(70)
	Erkek	15(30)
Sigara	Hiç İçmemiş	34(68)
	İçip Bırakmış	3(6)
	Aktif içici	13(26)
HT	34(68)	25(50)
BKİ	<25	20(40)
	25-29,9	13(26)
	30 ve üzeri	17(34)
HL	<200 mg/dl	30(60)
	200-240 mg/dl	13(26)
	>240 mg/dl	3(6)
KAH	6(12)	3(6)
KAH Aile Öyküsü	6(12)	9(18)

HT: Hipertansiyon, BKİ: Beden kitle indeksi, HL: Hiperkolesterolemi, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 2. Plazma fibrinojen düzeyinin olası değişkenlerden etkilenme düzeyi

	Alt Kategori	Ort. ± SS	Min. -- Maks.	p
DM	DM yok	336,86 ± 59,92	205 - 455	0,005*
	DM Var	372,21 ± 6,92	172 - 483	
HL	200 altı	345,23 ± 66,02	172 - 483	0,168**
	200-240	366,29 ± 56,12	252 - 462	
	240 üzeri	379,25 ± 45,77	292 - 442	
Sigara	Hiç İçmemiş	356,79 ± 59,61	172 - 483	0,45**
	İçip Bırakmış	369,80 ± 86,13	248 - 452	
	Halen İçiyor	338,95 ± 68,43	205 - 471	

*: Student-t testi, **:ANOVA testi

Çalışma grubumuzda tip 2 diyabetli olgularımızda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek fibrinojen düzeyi tespit edilmiştir (p=0,005). Plazma fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler olay rastlanma sıklığının değerlendirildiği bir başka çalışmada, plazma fibrinojen düzeylerinde standart sapmadaki her bir artışa karşılık- bu durum 56 mg/dl'e denk düşmektedir- yaşa ve risk faktörlerine göre düzeltme sonrası kardiyovasküler olay rastlanma sıklığında %20 artış gözlenmiştir (10). Bizim çalışma grublarımız arasındaki fark 36 mg/dl düzeyindedir. Bu durum diyabetik hastalarımızın kardiyovasküler riskinin anımsanmayacak düzeyde olmasını göstermesi açısından anlamlıdır. Fibrinojen ateroskleroz gelişiminde, plak formasyonundan tıkaçıcı trombüs oluşumuna kadar birçok aşamada önemli rol oynamaktadır. Bembde ve arkadaşlarının çalışmasında tip 2 diyabette plazma fibrinojen düzeyi yüksek bulu-

nurken, HbA1c düzeyi ile plazma fibrinojen düzeyi arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Yani glisemik kontrol kötüleşirken plazma fibrinojen düzeyi artmaktadır (11). Fuller ve arkadaşları diyabetik hastalarda koagülasyon faktörleri ile birlikte fibrinojen düzeylerini ve fibrinolitik aktiviteyi değerlendirmişlerdir. Bulgularını Northwick Park Heart Study (NPHS) verileriyle karşılaştırmışlardır. Genel olarak diyabetli hastalarda faktör VII, X, fibrinojen ve trombosit adhezivitesi yüksek tespit edilirken, özellikle tip 2 diyabetli hastalarda fibrinolitik aktivite düşük bulunmuştur (12). Bu açıdan çalışmamız literatürle uyumludur. Koagülasyon sisteminin KAH yönelik karakteristikleri ile tip 2 DM arasında büyük bir uyum söz konusudur (13). Tip 2 DM'li hastalardaki fibrinojen düzeyi artışı gibi koagülopatiler koroner arter hastalığı risk artışında rol oynuyor gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Foster WD. Diabetes mellitus. Principle of internal medicine, Harrison 1988;14th ed. p:2060-2080
2. Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella M, Halushka PV. New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. NEJM 1988;75:67-80
3. Christe M, Fritschi J, Lämmle B, Tran TH, Marbet GA, Berger W, Duckert F. Fifteen coagulation and fibrinolysis parameters in diabetes mellitus and in patients with vasculopathy. Thromb Haemost 1984 Oct 31;52(2):138-43.
4. Dalsgaard-nielsen J, Madsbad S, Høstet J. Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin induced hypoglycemia in juvenile diabetes and normal subjects. Thrombosis and Haemostasis 1982;47:254-258
5. Barkenstein M, Muntean W. Elevated factor VIII activity and factor VIII related antigen in diabetic children without vascular disease Diabetes 1982;31:1006-1009
6. Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. J Cardiovasc Risk 1995; Jun;2(3):197-205.
7. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987 Sep 4;258(9):1183-6.
8. Válek J, Válková L, Vlasáková Z, Topinka V. Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995 Dec;15(12):2229-33.
9. Hu J, Wei W, Din G, Yuan L, Liu Z. Variations and clinical significance of coagulation and fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. J Tongji Med Univ 1998;18(4):233-5.
10. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. Ann Epidemiol 1992 Jul;2(4):457-66.
11. Bembde AS. A study of plasma fibrinogen level in type-2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. Indian J Hematol Blood Transfus 2012 Jun;28(2):105-8.
12. Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, Omer T, Meade TW, Chakrabarti R, North WR, Stirling Y.
13. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. Br Med J. 1979 Oct 20;2(6196):964-6.
14. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population--II. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. Thromb Haemost 1985 Oct 30;54(3):721-3.

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda patent duktus arteriozus sıklığı ve klinik sonuçlara etkisi: üçüncü düzey bir merkezin verileri

The incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in very low birth weight infants and its impact on clinical outcomes: data from a third level center

Ufuk ÇAKIR¹ , Cüneyt TAYMAN¹ , Buse Özer BEKMEZ¹ , Mehmet BÜYÜKTİRYAKI¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, ANKARA

Öz.

Amaç: Patent duktus arteriozus (PDA) sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Patent duktus arteriozus sıklığı, <1000 gr bebeklerde; %40-55, <1500 gr bebeklerde: %30 olarak belirtilmektedir. Patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventricüler kanama (İVK) ve uzun dönem olumsuz nörolojik sonuçlar ile ilişkili olup, 3 farklı tedavi yaklaşımı (konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, cerrahi tedavi) vardır. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematüre bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'nın sıklığının belirlenmesi ve bu bebeklerde demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında ünitemizde izlenen, gebelik yaşı <30 hafta olan ÇDDA bebeklerin tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen bebekler patent duktus arteriozus olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak, demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Major konjenital anomalisi olanlar ve ilk ekokardiyografik değerlendirme öncesi kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Toplam 602 ÇDDA bebeğin dahil edildiği çalışmamızda, 257 bebekte (%42,7) hemodinamik anlamlı PDA (hsPDA) saptandı ve 11 bebeğe (%1,8) PDA ligasyonu uygulandı. Patent duktus arteriozusu olanlarda gebelik yaşı ve doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük; RDS, geç neonatal sepsis, ROP, İVK (evre ≥3), orta-ağır BPD oranları anlamlı olarak yüksek; invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile ek oksijen gereksinim süresi, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (p< 0,05).

Sonuç: Çalışmamızda ÇDDA'lı bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA oranı %42,7 olarak bulundu. Üniteler arasında farklı klinik yaklaşımlardan dolayı hsPDA oranları değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemodinamik, Patent duktus arteriozus, Prematüre, Düşük doğum ağırlığı, Morbidite.

Abstract

Background: Bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVH) and long term negative neurodevelopmental outcomes. are associated with PDA. The aim of this study was to determine the frequency of hemodynamically significant (hs) PDA and the demographic and clinical characteristics of very low birth weight (VLBW) premature infants.

Material and Methods: We retrospectively evaluated the medical records of VLBW preterm infants with a gestational age <30 weeks between January 2013 and December 2016. Infants with major congenital anomalies and those who were death before the first echocardiographic evaluation were excluded from the study. Eligible infants were divided into two groups, including group I: with hsPDA and group II: without hsPDA. Demographic and clinical characteristics of infants were recorded and compared between the groups.

Results: A total of 602 VLBW infants were included. 257 (42.7%) infants had hsPDA, and 11 (1.8%) infants with hsPDA had PDA ligation due to being unresponsive to medical treatment. Gestational age and birth weight were significantly lower in infants with hsPDA. RDS, late neonatal sepsis, ROP, IVH (grade ≥3), moderate-severe BPD rates were significantly higher; invasive and non-invasive respiratory support, duration of additional oxygen requirement, time to complete enteral feeding, and duration of hospital stay were significantly longer in infants with hs PDA (p <0.05).

Conclusion: In our study, the rate of hsPDA was found to be 42.7% in VLBW infants. The rates of hsPDA can vary due to different clinical approaches among the units. Although, it is clearly associated with long and short-term morbidities, proper interventions in time should be aimed at minimizing morbidities.

Keywords: Hemodynamic, Patent ductus arteriosus, premature, Low birth weight, Morbidity.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ufuk Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, Altındağ, ANKARA

Tel: +90 312 306 5270

Fax: +90 312 3065280

E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Patent duktus arteriozus (PDA), respiratuvar distres sendromu (RDS), pulmoner kanama, uzamış ventilasyon destek süresi, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), renal disfonksiyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği, nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsy ve mortalite ile ilişkili önemli bir klinik problemdir (1-5). Fizyolojik olarak, hemen hemen tüm bebeklerde doğumdan sonra 24-48 saat içinde fonksiyonel kapanma ve ilk haftada anatomik kapanma gerçekleşir (1). Patent duktus arteriozus sıklığı gebelik haftasıyla (GH) ters orantılıdır ve bundan dolayı prematürelere daha sık olarak saptanmaktadır (6). Term bebeklerde PDA insidansı 1000 canlı doğumda 57 iken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematürelere %33 ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA; <1000g) prematürelere ise %65 oranında görülmektedir (1-3,6). Gebelik haftalarına göre PDA sıklığı 24-25 hafta arasında %78, 26-29 hafta arasında %40-45, 32-33 hafta arasında %17 olarak belirtilmiştir (2). Prematüre bebeklerde PDA'nın kendiliğinden kapanma oranının %40-67 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Hemodinamik anlamlı PDA (haPDA) tedavisinde non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar [siklooksijenaz inhibitörleri (COX); indometazin ve ibuprofen] yaygın olarak kullanılmaktadır. Medikal tedavi ile duktal kapanma oranları %70-85 olarak değişmektedir (6). Bu medikal tedavilerin NEK, böbrek yetmezliği gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen yan etkileri olabilir (2). Son yıllarda COX inhibitörlerinin yan etkilerinden dolayı parasetamol haPDA'nın kapatılması için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (6). Medikal tedavilerin başarısız olduğu durumlarda PDA tedavisinde cerrahi olarak ligasyon da yapılmaktadır (2,6). Günümüzde prematürelere PDA'nın tedavi edilip edilmemesi ve tedavinin zamanlaması konusundaki tartışmalar devam etmektedir (1).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde haPDA'nın sıklığının, haPDA'sı olan ve olmayan prematürelere arasındaki demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Hastalar

Çalışmamıza 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2016 arası üçüncü düzey Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan <1500 g prematüre bebekler dahil edildi. Major konjenital anomalisi olanlar ve ilk ekokardiyografik (EKO) değerlendirme öncesi kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar haPDA'sı olan (medikal ya da cerrahi ligasyon yapılan) ve haPDA'sı olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna

(www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir. Yazarlar, araştırmada etik ilkeleri kabul edip, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını beyan eder. Klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan retrospektif çalışma onayı alınmıştır. Çalışma retrospektif olduğundan çalışmaya katılmış kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam alınamamıştır.

Çalışma protokolü

Hastalara ait veriler tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Ünitimizde ÇDDA'lı prematüre bebeklere, postnatal 3. ile 5. gün arasında, transtorasik EKO çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapılmaktadır. Ünite politikamız gereği haPDA'sı olan hastalara ilk tercih olarak oral ibuprofen, siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanılmasında kontrendikasyon varsa parasetamol tedavisi verilmektedir. Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon yapılmaktadır.

Gebelik yaşı, doğum ağırlığı (DA), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, RDS (sürfaktan ihtiyacı) (7), erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ilk 3 günde olan sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; 4. ve sonraki günlerde olan kanıtlanmış veya klinik sepsis) (8), günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün), invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile oksijen destek süresi, BPD (orta/ağır) (9), lazer tedavisi gerektiren ROP (10), İVK (evre ≥3) (11), NEK (evre ≥2) (12), tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede yatış süresi ve mortalite gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi.

Medikal ve cerrahi tedavi uygulaması

İbuprofen kürü oral yol ile 10 mg/kg ilk doz, 5 mg/kg ardışık iki doz (toplam 3 gün) şeklinde verildi (13-15). Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendikasyonu [kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal), trombositopeni (<50.000/mm³) veya koagülasyon bozukluğu, şüpheli ya da kesin NEK, renal yetmezlik (idrar çıkışı <0,6 ml/kg/saat, kreatinin >1,6 mg/dl)] varsa parasetamol verildi. Parasetamol kürü 60 mg/kg/gün, günlük 4 eşit dozda ardışık 3 gün intravenöz olarak verildi (15). Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon uzman kardiyovasküler cerrah tarafından hasta başı yapıldı.

İstatistiksel analiz

Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. P <0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ² testi veya Fisher exact testi uygulandı.

Bulgular

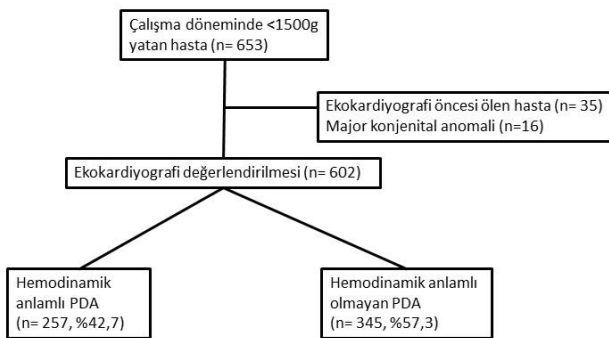
Çalışmamızda 653 ÇDDA'lı prematüre bebek değerlendirildi. İlk EKO yapılmadan kaybedilen 35 ve majör konjenital anomalisi olan 16 prematüre bebek çalışma dışı bırakıldı. Toplam 602 ÇDDA prematüre bebeğin (GH: 28,1±1,2 hafta, DA: 1066±227 g) verileri değerlendirildi (Şekil 1). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere haPDA %42,7 (257/602) ve PDA ligasyonu %1,8 (11/602); aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelere ise haPDA %50,6 (129/257) olarak bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA da ortalama 1. kür medikal tedavinin 4,3±3,1 günde verildiği tespit edildi. Birinci kürde PDA kapanma oranı %75 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %65,8, parasetamol %34,2), 2.kürde PDA kapanma oranı %51,4 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %75, parasetamol %25) ve 3.kürde PDA kapanma oranı %66 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %57,6, parasetamol %42,4) olarak tespit edildi.

Hemodinamik anlamlı PDA grubuna ortalama 2,1 ±0,7 (ortalama ± standart sapma) kür medikal tedavi verildiği bulundu.

Hemodinamik anlamlı PDA olan grupta GH (27,7 ± 1,1 hafta), DA (1031 ± 224 g) istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla; p<0,001, p=0,02) bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA olan grupta RDS, GNS, ROP, İVK (evre ≥3), orta-ağır BPD oranları anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Hemodinamik anlamlı PDA grubunda invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile oksijen desteği ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu, tam enteral beslenmeye geçiş zamanının daha geç olduğu bulundu (p<0,05). Cinsiyet, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları, antenatal steroid, ENS, günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün), NEK (evre ≥2) ve mortalite oranları açısından haPDA olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik ve Klinik Özellikler

	Hemodinamik anlamlı olmayan PDA (n=345)	Hemodinamik anlamlı PDA (n=257)	p
Gebelik haftası, hafta*	28,2±1,2	27,7±1,1	<0,001
Doğum ağırlığı, gr*	1073±230	1031±224	0,02
Erkek, n (%)	204 (59)	126 (49)	0,25
1. dakika Apgar skoru, ortanca†	5 (1-7)	5 (1-7)	0,06
5. dakika Apgar skoru, †	8 (2-9)	7 (3-9)	0,09
Antenatal steroid, n (%)	196 (56,8)	140 (54,5)	0,42
RDS, n (%)	202 (58)	205 (79,7)	<0,001
ENS, n (%)	75 (21,7)	46 (17,9)	0,60
Kanıtlanmış GNS, n (%)	83 (23,6)	83 (33,1)	0,01
Günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün)*	23,1 ± 6,7	21,4 ± 6,8	0,242
MV süresi, gün*	2,6±6,4	6,5±10,5	<0,001
NSD süresi, gün*	6,2±7,7	11,2±10,9	<0,001
Oksijen desteği süresi, gün*	11,4±12,9	15,6±13,7	<0,001
Orta- Ağır BPD, n (%)	37 (10,7)	46 (17,9)	0,003
ROP, n (%)	51 (14,7)	62 (24,1)	<0,001
İVK, Evre ≥3, n (%)	26 (7,5)	39 (15,1)	0,003
NEK, Evre ≥2, n (%)	8 (2,3)	6 (2,3)	0,85
Tam enteral beslenme günü, gün*	15,4±6,9	17,3±6,7	<0,001
Hastanede yatış süresi, gün, †	51,7±29,1	62,4±33,3	<0,001
Mortalite, n (%)	61 (17,6)	41 (15,9)	0,532



PDA; patent duktus arteriozus

Şekil 1. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere hemodinamik anlamlı olan ve olmayan PDA hastaları

Tartışma

Term bebeklerin yarısı kadarında fonksiyonel hemodinamik kapanma, duktusun kasılmasıyla doğumdan sonra ilk 24 saati içinde olurken, %90'ında ilk 48 saatte, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Patent duktus arteriozus sıklığı, GH ve DA ile ters orantılıdır (6,16). Çalışmamızda da haPDA grubunda daha düşük GH ve DA bulunmuş olup bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda ÇDDA prematüre bebeklerde haPDA oranı %42,7 ve ADDA prematürelere ise %50,6 olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda ÇDDA pre-

matürelde haPDA oranını %33-65, ADDA'larda %34-79 arasında değişen oranlarda verilmektedir (1,2,17). Bizim sonuçlarımızda da bu oranlara benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bu bebeklerin daha düşük GH ile DA ve PDA'nın yapmış olduğu mezenterik iskemi nedeniyle beslenme problemlerini beraberinde getirmekte olup, tam enteral geçiş gününü geciktirmektedir (18,19). Bu sebeplere bağlı olarak, çalışmamızda da düşük GH ve DA olan haPDA grubunda tam enteral beslenmeye geçiş süresi daha uzun bulunmuştur. Antenatal steroid almamış ve RDS nedeniyle surfaktan alan bebeklerde PDA kapanma oranları daha düşük olduğu belirtilmiştir (20). Sonuçlarımızda RDS, haPDA grubunda yüksek olup antenatal steroid açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Respiratuvar distres sendromu haPDA grubunda, düşük GH nedeniyle yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Antenatal steroid gruplar arasında fark olmaması, antenatal uygulanma saatiyle ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızın retrospektif olmasında dolayı tam antenatal steroid uygulanma saati saptanamamıştır.

Sepsis, PDA'nın kapanmasını geciktirmesi yanında, medikal tedaviye verilen yanıtı da azaltmaktadır (17,21,22). Bizim sonuçlarımız da GNS, haPDA grubunda yüksek olup PDA'nın kapanmasını olumsuz etkilediği gerçeğini göstermektedir. Erken neonatal sepsiste gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu durumda ENS, GNS kadar PDA'yı etkilememesinin nedeni hastanın sepsis sırasında kliniğinin ağırlığı veya etkene bağlı sitokinemi ağırlığı ile ilişkili olabilir. Patent duktus arteriozusun hemodinamiyi bozması sonucunda, önemli prematüre morbiditeleri olan NEK, İVK ve BPD riskini artırdığı bilinmektedir (1). Bizim bulgularımızda İVK ve orta/ağır BPD haPDA grubunda yüksek olup, PDA'nın bu olumsuz morbiditelerinin sıklığını artırdığını desteklemektedir. Çalışmamızda NEK ile PDA arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuç, PDA'nın istenmeyen sonucundan ziyade verilen medikal tedavilerin (parasetamol) gastrointestinal sistem üzerine daha az olumsuz etkilerinden dolayı olabilir (6). Bir diğer PDA ilişkili olan morbidite ROP, haPDA grubunda yüksek bulunmuştur (2). Hemodinamik anlamlı PDA grubundaki düşük GH ve DA yanında uzamış olan solunum ve oksijen desteği ROP riskini artırmaktadır (10,17,23-26). Sonuçlarımız literatür verileri ile tutarlılık göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre PDA, BPD riskini artırmakta ve sonuçta solunum desteği (invaziv ve non invaziv solunum ile oksijen desteği) süresi uzamakta, hastane yatış süresini uzatmaktadır (1,2,17). Patent duktus arteriozus mortalite riskini artırmaktadır (2,25). Hatta PDA büyüklüğü orta ya da geniş olan prematürelde mortalitenin PDA'sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,25). Bizim çalışmamızda gruplar arasında mortalite açısından farklılık saptanamamıştır. Bu sonuç muhtemel PDA'sı olup ilk EKO yapılmadan önce ölen bebeklerin çalışmaya alınamamasından kaynaklanabilir. Zenci ve erkek bebekler kızlara ve diğer ırklara göre PDA açısından daha kötü sonuçlara sahip

olduğu gösterilmiştir (1). Çalışmamızda 1.ve 5. dakika Apgar skoru ile cinsiyet açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Patent duktus arteriozus medikal tedavi ile kapanma oranlarımız %51,4-%73,5 arasında değişmektedir. Medikal kapanma oranları literatürde %50-80 arasında verilmektedir (2,27). Sonuçlardaki bu farklar kullanılan medikal tedavinin farklılığı (indometazin, ibuprofen ve/veya parasetamol) ile farklı uygulama yolu (intravenöz veya oral) ve şemalarından (3 veya 7 gün) kaynaklı olabilir. Solunum desteği devam eden ve EKO'da haPDA'sı olan, medikal tedavi yetersizliğinde veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon düşünülmektedir (17). Doğum haftası <28 olanlarda konservatif yaklaşım tercih edilse de bazen yenidoğan döneminde ligasyon uygulanması gerekebilmektedir. Gebelik haftası 24-25 haftalık bebeklerin %80'i, 26-27 haftalık bebeklerin %56'sı, 28-29 haftalık bebeklerin ise %14'ünde cerrahi ligasyon gerekmektedir (17). Çalışmamızda ortalama GH; $28,1 \pm 1,2$ hafta olup ligasyon oranımız %1,8 olarak tespit edildi. Literatüre göre düşük olan bu oranın sebebi sıklıkla 2 kür medikal tedaviye yanıtızsızlık sonrası ligasyon tercih edilirken, bizim ünite protokolümüz gereği 3. kür tedavi sonrası yanıtızsız hastalarda ligasyon tercih edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak cerrahi ligasyonun nörogelişimsel sonuçları düzeltmemekte, BPD ve şiddetli ROP'u azaltmamaktadır (1,2,4). Üçüncü bir kür daha medikal tedavi ligasyon ihtiyacını ve cerrahi ligasyon ilişkili morbiditelerin de (hipotansiyon, inotrop destek ihtiyacı, vokal kord paralizi, BPD) görülme sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir.

Gebelik haftası ve DA ile ters orantılı olan PDA, çalışmamız neticesinde literatürle uyumlu bir şekilde haPDA grubunda GH ile DA daha düşük ve prematüre morbiditeleri daha yüksek bulunmuştur. Yenidoğan döneminde ise haPDA'nın kapatılma ihtiyacı olup olmadığı konusunda belirsizlik bulunmaktadır ve giderek tedaviye daha toleranslı yaklaşıma eğilimi vardır.

Kaynaklar

1. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care* 2017; 17(1): 10-18.
2. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1): 53-60.
3. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125(5): 1020-30.
4. Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol* 2014; 3(2): 67-75.
5. Halil H, Tayman C, Cakır U, Buyuktyryaki M, Serkant U, Oğuz SS. Serum Endocan Level as a Predictive Marker for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2017; 34(13): 1312-1317.
6. Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(1): 75-81.
7. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016; 138(1).

- pii: e20153985.
8. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 1-7.
 9. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2003; 23(6): 451-6.
 10. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 991-999.
 11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92(4): 529-34.
 12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *An Surg* 1978; 187(1): 1-7.
 13. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010; 27(5): 425-9.
 14. Linder N, Bello R, Hernandez A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Am J Perinatol* 2010; 2(5): 399-404.
 15. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014; 164(3): 510-4.e1.
 16. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp.722- 745.
 17. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016.
 18. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
 19. Vick GW, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 101(2): 264-8.
 20. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98(1): 123-6.
 21. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD000174.
 22. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL: Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1966-72.
 23. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of prematurity. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn, 10th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015: 1767-74.
 24. Halil H, Buyuktiryaki M, Atay FY, Yekta Oncel M, Uras N. Reopening of the ductus arteriosus in preterm infants; Clinical aspects and subsequent consequences. *J Neonatal Perinatal Med*. 2018 Aug 21.
 25. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(1): e138-44.
 26. Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, Whittemore AS, Behzadian F, Silverman NH. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2014; 75(4): 570-5.
 27. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(5): 878-84.

Diagonal earlobe crease is associated with increased mean platelet volume

Diyagonal kulak memesi kırışması artmış ortalama trombosit hacmi ile ilişkilidir

Selim KUL¹ , Muhammet R. SAYIN¹, İhsan DURSUN¹, Sinan ŞAHİN¹, Doğuş HEMŞİNLİ², Cihan AYDIN¹, Ahmet Hakan ATEŞ³¹ Sağlık Bilimleri University, Trabzon Ahi Evren Cardiovascular and Thoracic Surgery Research and Application Center, Department of Cardiology, Trabzon, Turkey² Recep Tayyip Erdogan University, Department of Cardiovascular Surgery, Rize, Turkey³ Samsun Research and Application Center, Department of Cardiology, Samsun, Turkey

Abstract

Background: Diagonal earlobe crease (DEL) is considered a sign of atherosclerosis. Platelets play an important role in the onset and subsequent complications of atherosclerotic lesions. Mean platelet volume (MPV) is an indicator of platelet activation. In this study, we aimed to evaluate MPV in DEL individuals.**Material and Methods:** Seventy-five patients with DEL (28F; mean age: 59±10 years) and 54 patients without DEL (23F; mean age: 56±11 years) were included in this study. Clinical and demographic characteristics, MPV, leukocyte counts, hemoglobin levels, platelet counts and plateletcrit levels were compared between the two groups.**Results:** Clinical and demographic characteristics were similar between the two groups. Hemoglobin levels (13.7±1.3 g/dL vs. 13.8±1.40 g/dL; p=0.782), leukocyte counts (7.01±1.57 x10³mm⁻³ vs. 7.26±1.63 x10³mm⁻³; p=0.429), platelet counts (240±57 x10³mm⁻³ vs. 246±59 x10³mm⁻³; p=0.617) and plateletcrit levels (0.207±0.048 % vs. 0.196±0.046%; p=0.258) were comparable between the two groups. MPV was significantly higher in the DEL group compared to non-DEL group (8.69±0.95 fL vs 7.96±0.75 fL; p<0.0001). Correlation analysis showed a significant but moderate correlation between DEL and MPV (p<0.0001; r = 0.356).**Conclusion:** MPV is elevated in patients with DEL. Considering the effects of platelets on atherosclerosis as well as their close relation to other risk factors, MPV may be an important predisposing factor for atherosclerosis in patients with DEL.**Keywords:** Diagonal earlobe crease, Platelet volume, Subclinical atherosclerosis.

Öz.

Giriş: Diagonal Kulak Memesi Kırışıklığı (KMK), aterosklerozun bir işareti olarak kabul edilir. Trombositler aterosklerotik lezyonların başlamasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlarda önemli rol oynarlar. Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Bu çalışmada KMK'lı bireylerde OTH'nin değerlendirilmesi amaçlandı.**Materyal ve Metod:** Çalışmaya KMK olan 75 hasta (28K; ort. yaş: 59±10 yıl) ve KMK olmayan 54 hasta (23 K; yaş: 56±11 yıl) alındı. Klinik ve demografik özellikler, OTH, lökosit sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı ve plateletkrit düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldı.**Sonuç:** Klinik ve demografik özellikler her iki grupta benzer bulundu. Hemoglobin (13,7±1,3 g/dL vs 13,8±1,40 g/dL; p=0,782), lökosit (7,01±1,57 x10³mm⁻³ vs 7,26±1,63 x10³mm⁻³; p=0,429), trombosit (240±57 x10³mm⁻³ vs 246±59 x10³mm⁻³; p=0,617) ve plateletkrit (0,207±0,048 % vs 0,196±0,046 %; p=0,258) değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KMK olan grupta OTH; KMK olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (8,69±0,95 fL vs 7,96±0,75 fL; p<0,0001). Yapılan korelasyon analizinde KMK ile OTH arasında anlamlı ancak orta düzeyde bir ilişki saptandı (p<0,001; r = 0,356).**Tartışma:** KMK olan grupta OTH artmış olarak izlendi. Sonuçlarımız, artan trombosit aktivitesinin KMK olanlarda, KMK olmayanlara göre daha fazla görülen koroner arter hastalığının patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.**Anahtar Kelimeler:** Kulak memesi kırışıklığı, Trombosit hacmi, Subklinik ateroskleroz.Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Selim KUL

Sağlık Bilimleri University, Trabzon Ahi Evren Cardiovascular and Thoracic Surgery Research and Application Center, Department of Cardiology, Trabzon, Turkey

Tel: +90 (462) 231 04 61

Fax: +90 (462) 231 0483

E-mail: selimkul@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Introduction

Diagonal earlobe crease (DEL) is defined as diagonal fold or wrinkle of the ear lobe skin, extending from the tragus towards the ear lobe. DEL can be seen in patients with coronary artery disease (CAD) (1). This condition was first reported by Frank in 1973 (2) and was recognized as a simple cutaneous marker to identify patients with CAD. In some studies, intima-media thickness of the carotid artery was shown to be increased in patients with DEL, and it has been suggested that DEL is closely related to atherosclerosis (3,4).

Platelets play an important role in the onset of atherosclerotic lesions and subsequent complications (5). Large platelets have higher metabolic and enzymatic potential for thrombosis compared to the small platelets, and they contain more dense granules (6). Mean platelet volume (MPV) is considered to be a marker of platelet activation, and platelet volume is suggested to be predictor of cardiovascular disease (7).

Both DEL and MPV are associated with subclinical atherosclerosis. Our literature review did not indicate any previous study investigating MPV in the individuals with DEL. The aim of the present study was to evaluate MPV in individuals with DEL.

Materials and Methods

Patient population

A cross-sectional study was undertaken at the Cardiology Department of Trabzon Kanuni Training and Research Hospital. Study subjects were consecutively selected among the patients referring to our outpatient clinics between July and August 2015. Patients with moderate to severe valvular disease including prosthetic valves, and patients with congenital heart disease, bacterial endocarditis, a hematological, oncological, or an inflammatory disorder; white blood cell (WBC) count >12000 mm³; hemoglobin level <10 g/dL; ejection fraction $<40\%$; renal insufficiency; liver or thyroid dysfunction; thrombocytopenia or thrombocytosis; as well as those who had symptomatic vascular disease such as stroke, transient ischemia, coronary heart disease, congestive heart failure, or intermittent claudication, were excluded. After exclusion of patients who met above mentioned exclusion criteria, 129 patients [75 patients with DEL (28F, mean age 59 ± 10 years) and 54 patients without DEL (23F, mean age 56 ± 11 years)] were included in the study. Informed consent was obtained from each participant and the study was conducted in accordance with the Principles of Declaration of Helsinki. The study was approved by the local **Ethics Committee**.

History of hyperlipidemia (HL), arterial hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), smoking and family history of coronary artery disease (CAD), noted down all patients. Patients with known hypertension history, antihyperten-

sive drug use history, the average measurement of systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and / or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg at least twice from both arms, defined as hypertension. Patients with fasting blood glucose level of ≥ 126 mg/dl, history of DM and antidiabetic drug use were considered as type II DM. The patients who were on anti-hyperlipidemia therapy use and had a fasting total cholesterol level ≥ 200 mg/dl, a fasting low-density lipoprotein level ≥ 160 mg/dl, a fasting triglyceride level ≥ 200 mg/dl were considered as HL. History of CAD or sudden cardiac death in a first-degree relatives under the age of 55 years for men and 65 years for women were defined as family history of CAD.

Definition of DEL

DEL is defined as diagonal fold or wrinkle on the ear lobe skin, extending from the tragus towards the ear lobe (figure 1). Patients with DEL in both ear lobes were included in the DEL group.

Laboratory measurements

Blood samples were drawn in the morning, after 12 hours of fasting and 20 minutes of rest, into tripotassium-EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) based anticoagulated blood sampling tubes. The samples were stored at 4°C and assessed by Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, Shenzhen (CHINA) within 30 minute of sampling. Normal range of MPV was 6-10.8 fL (femtoliters).

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The continuous variables were described as mean \pm SD or median (minimum–maximum), and the categorical variables were reported as frequency and percentage. Kolmogorov Smirnov test was used to evaluate normal distribution of numerical variables. Independent samples t test was used to compare normally distributed and Mann Whitney U test was used to compare non-normally distributed variables between the two groups. Quantitative data were analyzed using the Chi-square test. A correlation analysis was performed to assess the relationship between continuous variables and the analysis was interpreted using Spearman's Rank correlation coefficient. The confidence interval was at 95 % and p values of <0.05 were considered statistically significant.

Results

Clinical and demographic characteristics are shown in table 1, and hematological parameters are shown in table 2. Age, sex, HT, smoking, DM, family history for CAD, and HL were not statistically significantly different between the two groups.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of subjects with and without DEL.

Variable	Without DEL (n=54)	DEL (n=75)	P
Age, years	56±11	59±10	0,126*
Female gender, n (%)	23 (42)	28 (37)	0,547**
Diabetes, n (%)	5 (9)	12 (16)	0,264**
Hypertension, n(%)	23 (42)	40 (53)	0,229**
Smoking, n (%)	10 (18)	13(17)	0,862**
Dyslipidemia, n (%)	4 (7)	9 (12)	0,393**
Family history of CAD	7 (13)	7(9)	0,513**

*Independent Samples T test

** Chi-square test

CAD, coronary artery disease

Table 2. Hematologic parameters of subjects with and without DEL.

Variable	Without DEL (n=54)	DEL (n=75)	P
MPV	7,96±0,75 7,93 (6,32-9,70)	8,69±0,95 8,60 (7,2-11,4)	< 0,0001 *
WBC x10 ³	7,26±1,63	7,01±1,57	0,429 **
Hb	13,8±1,40	13,7±1,3	0,782 **
Plt x10 ³	246±59	240±57	0,617 **
PCT	0,196±0,046	0,207±0,048	0,258 **

*Independent Sample T test

**Mann Whitney U test

Hb,Hemoglonin; MPV, mean platelet volume; PLT, platelet; PCT, platecrit; WBC, white blood cell

Hemoglobin levels (13.7±1.3 g/dL vs. 13.8±1.40 g/dL; p=0.782), leukocyte counts (7.01±1.57 x10³mm⁻³ vs. 7.26±1.63 x10³mm⁻³; p=0.429), platelet counts (240±57 x10³mm⁻³ vs. 246±59 x10³mm⁻³; p=0.617) and plateletcrit levels (0.207±0.048 % vs. 0.196±0.046 %; p=0.258) were not statistically different between two groups. MPV was significantly higher in the DEL group compared to the non-DEL group (8.69±0.95 fL vs. 7.96±0.75 fL; p<0.0001). Correlation analysis showed a significant but moderate correlation between DEL and MPV (p<0.0001; r = 0.356).

Discussion

Although the clinical and demographic characteristics of the two groups were similar in our study, MPV was significantly higher in patients in the DEL group compared to the non-DEL group.

A correlation was previously demonstrated between DEL and atherosclerotic cardiovascular risk factors [8,10]. A

previous study also reported a correlation between DEL and carotid intima media thickness and epicardial fat thickness [11]. DEL was shown to be associated with vascular inflammation and oxidative stress [12], as well as CAVI, which is a subclinical marker of atherosclerosis [13]. In a postmortem autopsy study of 520 patients, DEL was strongly associated with CAD in both men and women [14]. Although the association between DEL and increased ischemic heart disease has been demonstrated in several studies, the pathophysiological definition of this association is still controversial. It is assumed that the ear lobe and the myocardium share anatomical similarities, as both structures are supplied by the collateral circulation via the end arteries with the same genetic origin (15,16). The most direct pathophysiologic link between the earlobe crease and the risk of ischemic heart disease is derived from molecular biology studies investigating the earlobe collagen. Sapira described that earlobe collagen consists of peptide chains with a sequence similar to that

of the peptide chains found on the surface of macrophage scavenger receptors (17). He suggested that the ability to maintain both earlobe collagen and the macrophage receptor is reduced with aging or possibly when exposed to the other triggers. This is proposed to reduce macrophage activity, thereby decreasing the ability to phagocytose cholesterol. Theoretically, this could impair the "so-called" reverse cholesterol transport, decreasing the excretion of cholesterol into the bile, and consequently leading to the development of atherosclerosis (17). These factors play roles in the pathogenesis of increased incidence of ischemic heart disease in DEL, but the pathophysiology of coronary artery disease, which is common in patients with DEL, is not clearly explained.

MPV is an indicator of platelet activation, which is central to the pathophysiology of coronary heart disease [8,18]. MPV is one of the platelet function indices which reflects the platelet production rate and stimulation. Increased MPV values have been reported to be associated with

cardiovascular diseases [19,20]. MPV was also shown to increase in acute myocardial infarction, acute ischemic stroke, preeclampsia, and renal artery stenosis [21]. In addition, MPV was shown to be closely related to fasting glucose, DM, HT, HL, and cardiovascular risk factors [22-27]. In our study, the MPV, which is known to be associated with subclinical atherosclerosis, was found to be elevated in the DEL group. This finding suggests that increased MPV may be one of the pathophysiological mechanisms underlying the increase observed in the incidence of coronary artery disease among patients with DEL, as MPV increase reflects high platelet activity. Highly-active platelets have pronounced effects on the onset and progression of atherosclerosis. Therefore, MPV elevation in individuals with DEL may suggest that increased platelet activity plays a role in the pathogenesis and increased incidence of ischemic heart disease in DEL patients.

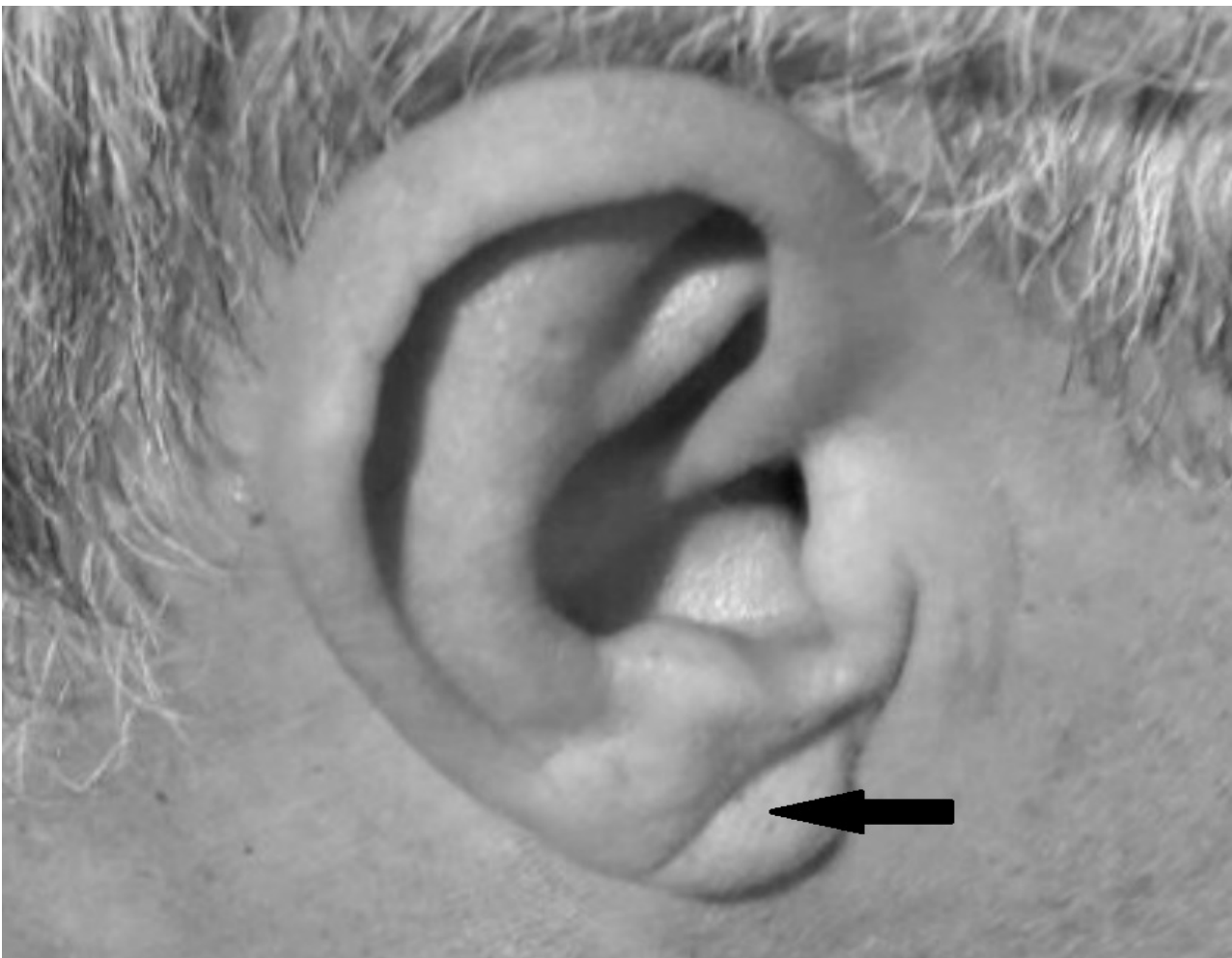


Figure 1. Arrow shows DEL. DEL; Diagonal Earlobe Crease

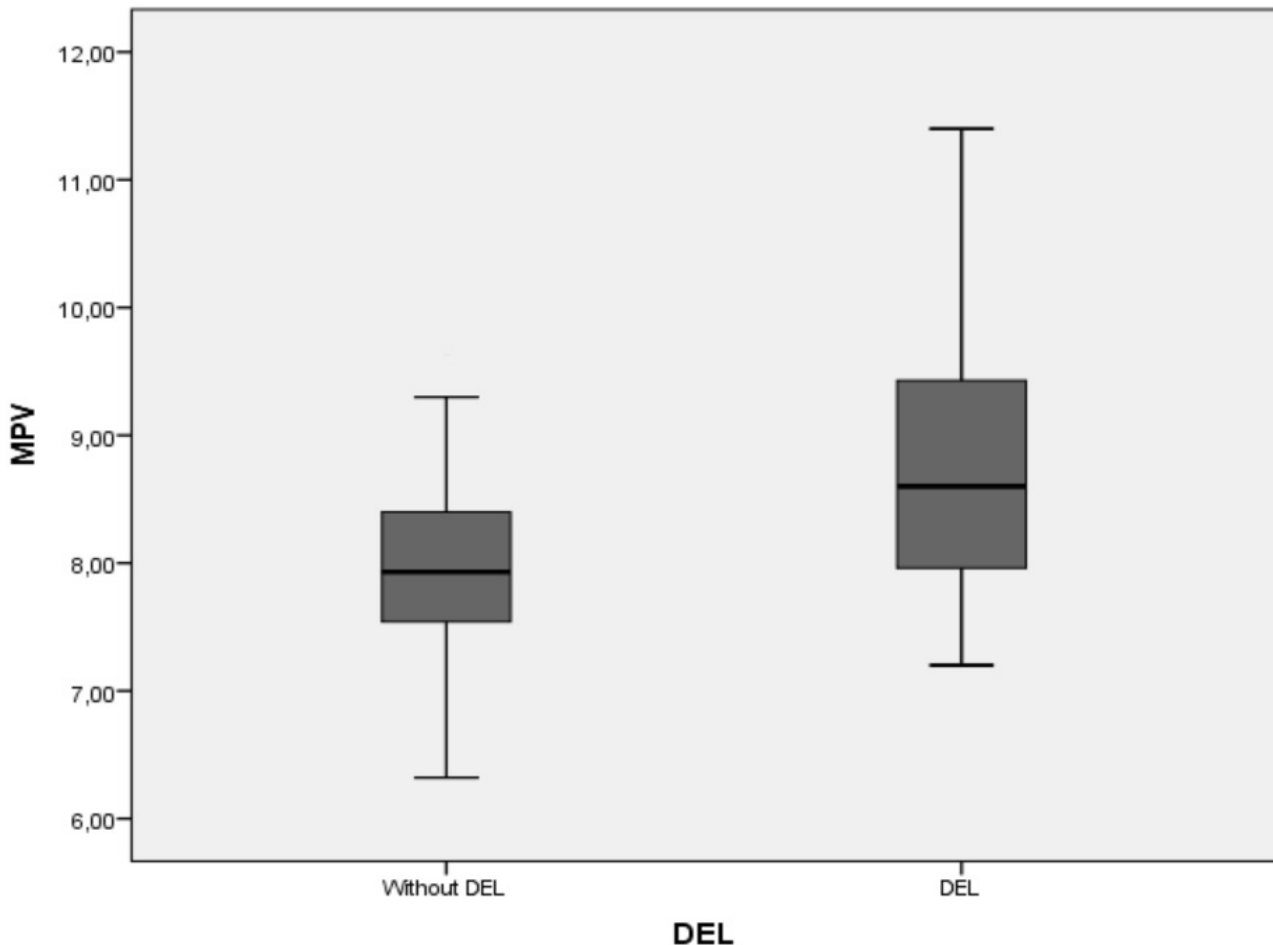


Figure 2. MPV levels DEL and without DEL subjects. DEL; Diagonal Earlobe Crease, MPV; Mean Platelet Volume

Study limitations:

Several limitations of this study should be addressed. First, the most important limitation of this study was the small number of patients. As the study population consisted of patients who presented to our clinic, we can speculate that it would not reflect the general population. Although we carefully assessed the patients for the presence of the cardiovascular disease, we did not use invasive methods such as coronary angiography. Thus, it is possible that our cohort might have included patients with undetected cardiovascular disease at study entry. In addition, although patients with leukocytosis were not included in the study, subclinical inflammatory status was not precisely excluded.

Conclusion

MPV levels are elevated in patients with DEL. Considering the effects of platelets on atherosclerosis as well as their close relation to other risk factors, MPV may be an important predisposing factor for atherosclerosis in patients with DEL.

References

1. Lichstein E, Chadda KD, Naik D, Gupta PK. Diagonal ear-lobe crease: prevalence and implications as a coronary risk factor. *N Engl J Med* 1974;290:615-6.
2. Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1973;289:327-8.
3. Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, Nomura E, Kohriyama T, Matsumoto M. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J* 2009;73:1945-9.
4. Celik S, Erdogan T, Gedikli O, Kiris, A, Erem C. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;192:428-31
5. Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Semin Vasc Med* 2003;3:147-62.
6. Thomson CB, Eaton K, 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.
7. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177-90.
8. Tranchesi B Jr, Barbosa V, de Albuquerque CP, et al: Diagonal ear lobe crease as a marker of the presence and extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1992;70:1417-1420.
9. Kirkham N, Murrells T, Melcher DH, et al: Diagonal earlobe creases and fatal Cardiovascular disease: a necropsy study. *Br Heart J* 1989;61:361-364.
10. Elliott WJ, Karrison T: Increased all-cause and cardiac morbidity and mortality associated with the diagonal earlobe crease: a prospective cohort study. *Am J Med* 1991;91: 247-254.
11. Ziyrek M, Şahin S, Özdemir E, Acar Z, Kahraman S. Diagonal earlobe

- crease associated with increased epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016 Sep;44(6):474-80.
12. Koyama T, Watanabe H, Ito H. The association of circulating inflammatory and oxidative stress biomarker levels with diagonal earlobe crease in patients with atherosclerotic diseases. *J Cardiol*. 2016 Apr;67(4):347-51.
 13. Levent Korkmaz, Mustafa Tark Aaç, Hakan Erkan, et al: Association between Diagonal Earlobe Crease and Cardio-Ankle Vascular Index in Asymptomatic hypertensive Patients. *Med Princ Pract* 2013;22:530–534.
 14. Edston E. The earlobe crease, coronary artery disease, and sudden cardiac death: an autopsy study of 520 individuals. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006 Jun;27(2):129-33.
 15. Evrengül H, Dursunoğlu D, Kaftan A, Zoghi M, Tanrıverdi H, Zungur M, Kili M. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatology*. 2004;209(4):271-5.
 16. Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, Dey D, Tamarappoo BK, Nakazato R, Smith TW, Otaki Y, Nakanishi R, Gransar H, Paz W, Pimentel RT, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LE, Berman DS. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2012 May 1;109(9):1283-7.
 17. Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors. *South Med J*. 1991 Apr;84(4):537-8.
 18. Broadley AJ, Gapper P, Schmitt M, Frenneaux MP. Supine rest reduces platelet activation and aggregation. *Platelets* 2003;14:3–7.
 19. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998;19:80–4.
 20. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2003;120 (1):169–70.
 21. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157–61.
 22. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets* 2006; 17:67–9.
 23. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18:173–6.
 24. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:802–7.
 25. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739–42.
 26. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:415–22.
 27. Coban E, Ozdogan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* Aug 2005;59 (8):981–2.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* sepsisin risk faktörleri, laboratuvar bulguları, mortalite oranları ve zaman içindeki antibiyotik dirençlerinin araştırılması

The investigation of risk factors, laboratory findings, mortality rates and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* sepsis in neonatal intensive care unit

Hüseyin GÜMÜŞ¹ , Halil KAZANASMAZ¹ 

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

Öz.

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler yenidoğanların yaşam oranlarının artışı sağlamıştır. Bununla birlikte nazokomiyal enfeksiyonlarda da (NE) artış görülmektedir. Bu çalışmada, hastanemiz YYBÜ'deki *Klebsiella pneumoniae* bağlı neonatal sepsisteki predispozan faktörleri, bu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerini, mortalite oranlarını ve antibiyotik dirençlerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 2015-2017 yılları arasında, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak izlenmiş olan ve kanıtlanmış *K. pneumoniae* sepsisi tanısı alan olgular incelendi. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri ile mikrobiyolojik sonuçları kaydedildi.

Bulgular: *K. pneumoniae* sepsisi tespit edilen 59 kan kültür örneğinin 55'i (%93,2) geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) ve 4'ü (%6,8) erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) idi. Çalışmaya alınan 59 olgunun 25'i (%42,4) kız, 34'ü (%57,6) erkekti. Olguların 47'si (%79,7) preterm doğmuştu. Hastaların primer en sık tanıları preterm ve respiratuar distres sendromu olup (n:47, %79,7), sık görülen ek patolojileri ise preterm + nekrotizan enterokolit (n:9, %15,3), intrakraniyal kanama+hidrosefali (n:5,%8,5), omfalosel veya gastrosizis (n:7,%11,9), intestinal atrezi (n:4,%6,8), ciddi konjenital kalp hastalığı (n:1, %1,7) idi. Olguların 23'ünde (%39) ek patoloji yoktu. Bakteriyemi gelişmeden önce, olguların 53'üne (%89,8) ikiden fazla invaziv girişim uygulanmıştı. *K. pneumoniae* enfeksiyonuna bağlı mortalite oranının %30,5 olduğu saptandı. *K. pneumoniae* karşı en etkili antibiyotikler: Kolistin (%87), Meropenem (%50,8) ve Siprofloksasin (%44,1) idi. Direnç oranları: Piperasiline karşı %86, Seftazidime karşı %85, Seftriaksona karşı %91, Sefaperozona karşı ise %95 olduğu tespit edildi. *K. pneumoniae* %67,8'i Gentamisine dirençli, yaklaşık %68'i ise Amikasin ve Trimetoprim-Sulfametoksazole dirençliydi.

Sonuç: Neonatal sepsis ile ilişkili *Klebsiella* enfeksiyonlarına, başlıca *K. pneumoniae* neden olmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, erken gebelik haftalarında doğum, invaziv girişimler ve altta yatan ciddi hastalıklar yenidoğanda *Klebsiella* enfeksiyonlarına zemin oluşturmaktadır. Günümüzde çoklu ilaç direnci önemli bir sorun olmaktadır. Mortalite, sepsis ile beraber altta yatan primer hastalık ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal sepsis, Kan kültürü, Mortalite, *Klebsiella*

Abstract

Background: The developments in neonatal intensive care units (NICUs) have led to an increase in the survival rate of newborns. However, there is also an increase in nosocomial infections (NE). In this study, we aimed to investigate the predisposing factors in the neonatal sepsis due to *Klebsiella* strains in the NICU, clinical and laboratory features, mortality rates and antibiotic resistance of these cases.

Material and Methods: The patients hospitalized in the neonatal intensive care unit were within 2015-2017 years. They were proven sepsis cases due to *Klebsiella pneumoniae* and retrospectively analyzed. Demographic, laboratory and clinical features and microbiological results of the patients were recorded.

Results: Of the 59 blood culture samples with *K. pneumoniae* sepsis, 55 (93.2%) had late-onset neonatal sepsis (LNS) and 4 (6.8%) had early-onset neonatal sepsis (ENS). 47 (79.7%) of the cases were preterm. The primary diagnoses of the patients were preterm and respiratory distress syndrome (n: 47, 79.7%), common pathologies include preterm + necrotizing enterocolitis (n: 9, 15.3%), intracranial hemorrhage + hydrocephalus (n: 5, 8.5%), omfalocel or gastroschisis (n: 7, 11.9%), intestinal atresia (n: 4, 6.8%), severe congenital heart disease (n: 1, 1.7%). More than two invasive procedures were performed in 53 (89.8%) cases before bacteremia developed. The most effective antibiotics against *K. pneumoniae* strains were colistin (87.3%), meropenem (51.7%) and ciprofloxacin (49.1%). The mortality rate of *K. pneumoniae* infection was found to be 30%. Resistance rates were 86% against piperacillin, 85% against ceftazidime, 91% against ceftriaxone and 95% against cefepime. The percentages of *Klebsiella* strains resistant to gentamycin, were 67.8% and 68% to both amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Conclusion: *Klebsiella* infections associated with health care are mainly caused by *K. pneumoniae*. Low birth weight, birth at early gestational weeks, invasive procedures and underlying serious diseases predispose to *Klebsiella* infections in the newborn. Today, multidrug resistance is a major problem. Mortality is associated with sepsis and underlying primary disease.

Keywords: Neonatal sepsis, Blood culture, Mortality, *Klebsiella*

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Osmanbey Kampüsü, Haliliye,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (530) 637 65 20

E-mail:
huseyingumus2163@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 23.11.2018

Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 14.09.2017 / 34403).

Giriş

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği klinik bir sendromdur. Gelişmekte olan ülkelerde, Neonatal sepsisin nedenleri içinde, gram negatif bakteriler baskındır. Özellikle Klebsiella pneumoniae en sık görülen patojendir (1-3).

Son yıllarda, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) tıbbi ve teknolojik gelişmeler, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) ve konjenital anomalili bebeklerin yaşam şanslarının artışı sağlanmıştır. Buna bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar (NE) ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. NE düşük doğum ağırlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon uygulamaları, uzun süren hastane yatışları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immün sistemleri henüz maturasyonunu tamamlamamış yenidoğanlar ve özellikle pretermilerin enfeksiyonlara duyarlı olmasıyla ilişkili bulunmaktadır (4-7). NE etkeni, mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları her üniteye farklı olabilmekte ve zaman içinde değişebilmektedir. Bu nedenle bakteriyel flora ile ilgili surveyans ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları, sepsis nedeni olabilen mikroorganizmaları ve ampirik antibiyotik tedavi rejimlerini belirleme açısından önemlidir (8).

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz YYBÜ'deki, son yıllarda, Klebsiella suşlarının sebep olduğu sepsis sıklığının, neonatal sepsisteki predispozan faktörlerinin, bu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin, mortalite oranlarının ve antibiyotik dirençlerinin tespit edilerek şüpheli olgularda başlanacak olası ve etkili antibiyotik tedavisinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod

Bu prospektif gözlemsel çalışma, 2015-2017 yıllarında, III. basamak yenidoğan yoğun bakım servisinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, sepsis şüphesi olan olgulardan venöz kan kültür örneği alındı. Kan kültüründe üreme olmayan olgular, ilk kan kültüründe üreme olmasına karşın klinik ve laboratuvar bulguları sepsis tanısıyla uyumsuz olan kontaminasyondan şüphelenilen olgular (sepsis atağı sırasında > 10 mg/L C-reaktif proteinde (CRP) artış olmadığı ve 72 saat içinde antibiyotik tedavisinin geri çekildiği şekilde tanımlanmış olup bu olguların 2. kan kültürleri negatif olarak doğrulanmıştır.), fetal / neonatal alloimmün trombositopeni (FNAITP) veya maternal immüntrombositopenik purpura (ITP), yenidoğan trombositopenisi gibi diğer neonatal trombositopeni nedenleri olan yenidoğanlar, prematürel ve kan değişimi uygulanan olgular çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Gram pozitif ve gram negatif olguların klinik ve hematolojik parametrelerini karşılaştırabilmek için kan kültüründe her iki grup bakteri türüne ait üremesi olan hastalar da çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Kan kültürü için, Bactec 9240 otomatik kültür sistemi (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanıldı. Klebsiella suşları Phoenix Becton Dickinson sistemi (API NE system, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France; BD Phoenix system, Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ) aracılığıyla tanımlanarak antibiyotik hassasiyet profilleri için geleneksel hassasiyet panelleri (Becton Dickinson) kullanıldı. Antibiyotiklere karşı bakteri izolatlarının hassasiyeti, "Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü" rehberi kullanılarak rutin Kirby-Bauer disk difüzyon metodu (Mueller-Hinton agarında 20 saat boyunca 36°C de inkübasyon) ile belirlendi (11).

Kan Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Kan kültürü örnekleri periferik venlerden uygun koşullar altında alındı. Toplam 2 ml alınan kan örneği bir adet aerobik ve bir adet anaerobik kan kültürü şişesine steril şartlar dikkate alınarak koyuldu. Kan sayımı için örnekler K2 EDTA'lı (potasyum-2 etilen diamin tetraasetik asit) tüpe alındı. Parametreler hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi. Platelet değerleri kan sayımından, CRP değerleri ise spektrofotometrik biyokimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) aracılığıyla elde edildi.

Platelet değeri <150x10⁹/L olanlar trombositopeni, ≥150x10⁹/L olanlar ise normal trombosit sayısı olarak tanımlandı (9). CRP değerleri ≥10 mg/dl olanlar yüksek düzey, <10 mg/dl olanlar ise orta-düşük düzey olmak üzere iki gruba ayrılıp değerlendirildi (10).

Verilerin Analizi

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 versiyonu (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği göz önünde bulundurularak Student-t testi ve Mann-Whitney U testinden uygun olanı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi, p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

2015-2017 yıllarında, kültür kanıtı 219 sepsis olgusunda en sık izole edilen etken 59 (%26,9) ile K. pneumoniae olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde: K. pneumoniae sepsisi tespit edilenlerin 34'ü erkek (% 57,6), 25'i kız (% 42,4) bebek olduğu görüldü (Tablo 1). Olgular, doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında: % 20,3'ü ≤28 hafta, % 22'si 29-33 hafta, % 37,3'ü 34-37 hafta, % 20,3'ü ise 37 hafta üzeri olduğu görüldü (Tablo 1). Olgular, doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde: %16,9'u ≤999 gr, % 15,3'ü 1000-1499 gr, % 39'u 1.500-2499 gr, % 28,8'i ise ≥2.500gr idi (Tablo 1).

YYBÜ'den gelen K. pneumoniae sepsisi tespit edilen 59 kan kültür örneğinin 55'i (%93,2) geç başlangıçlı neonatal sepsis (GNS) ve 4'ü (%6,8) erken başlangıçlı neonatal sepsis (ENS) idi. K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların 36'sı (%61) ek patolojiye sahipti (Tablo 2). K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların 43'ü (%72,9) mekanik ventilatör desteği aldığı, 8'i (%13,6) nazal continuous positive airway pressure (CPAP)'de takip edildiği görüldü.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

		Olgu Sayısı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Erkek	34	57,6
	Kız	25	42,4
	Total	59	100
Gebelik Haftası	<28	12	20,3
	29-33	13	22
	34-37	22	37,3
	>37	12	20,3
	Total	59	100
Doğum Aralığı	<999 gr	10	16,9
	1000-1499 gr	9	15,3
	1500-2499 gr	23	39
	>2500gr	17	28,8
	Total	59	100

Tablo 2. Olguların ek hastalık ve patolojik bulguları

Ek patolojiler	Olgu Sayısı(n)	Yüzde(%)
OMFALOSEL	4	6,8
İKK+HİDROSEFALİ	5	8,5
YOK	23	39
PREMATÜR+NEK	9	15,3
PDA+VSD	1	1,7
DAB	1	1,7
GASTROŞİZİS	3	5,1
IUGR	1	1,7
SARILIK FOTO GEREKTİREN	1	1,7
PNÖMOTORAKS	3	5,1
İNTESTİNAL ATREZİ	4	6,8
YARIK DAMAK	1	1,7
İKTİYOZİS	1	1,7
ASFİKSİ	2	3,4
Total	59	100

K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların mortalite oranlarına bakıldığında, 18'inde (% 30,5) mortalite geliştiği görüldü. Bunlardan 2'si >37 hafta, 9'u 34-37 hafta, 2'si 29-33 hafta ve 5'i <28 hafta olduğu tespit edildi. Kaybedilen bebeklerin 4'ünde omfalosel, 3'ünde gastroşizis, 2'sinde preterm + nekrotizan enterokolit, 2'sinde pnömotoraks, 1'inde intrakraniyal kanama + hidrosefali, 1'inde intestinal atrezi ve 1'inde de yarık damak ve dudak olmak üzere toplam 14'ünde (%77,8) ek patoloji olduğu tespit edildi. Kaybedilen 18 olgunun 5'i aşırı preterm iken, diğer 11'i orta derecede preterm ve 2'si miad idi. İleri

derecede preterm olan bebeklerin tümünde RDS tablosu mevcuttu. Kaybedilen olguların 10'unda meropenem, 9'unda ise siprofloksasine dirençli Klebsiella suşları izole edilmişti.

K. pneumoniae sepsisli yenidoğanların beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri araştırıldığında: K. pneumoniae sepsisi tespit edilenlerin 50'sinde (%84,7) yüksek CRP, 33'ünde(% 55,9) trombositopeni olduğu görüldü. Ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil ve lenfosit değerleri anlamlı olarak yüksekti. K. pneumoniae sepsisli mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen vakalar arasında CRP (Mann-Whitney U testi p=0,086), ortalama beyaz kan hücresi (Student t test, p=0,121), nötrofil (Student t test, p=0,062) ve lenfosit (Student t test, p=0,469) değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu.

2015, 2016, 2017 yıllarındaki kan kültürlerinde saptanan K. pneumoniae antibiyotik dirençlerine sırasıyla bakıldığında: Ampisilin direnci tüm yıllarda %100, Gentamisin direnci %60, %9,1 ve %83,7, Seftazidim direnci %83,3, %45,5 ve %87,8, Sefepim direnci %0, %16,7 ve, %89,7, İmipenem/Meropenem direnci %0, %9,1 ve %65,1, Siprofloksasin direnci %16,7, %9,1, %59,5 Kolistin direnci %0, %0, ve %17,1 bulundu.

Tartışma

YYBÜ'lerdeki enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olup aynı zamanda hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışından da sorumludur (11,12).

Yenidoğan sepsisine sebep olan mikroorganizmalar, ülkeden ülkeye ve aynı ülkede zaman içinde farklı sıralamalar göstermektedir (7). Gelişmiş ülkelerdeki YYBÜ'lerde NE etkeni olarak sıklıkla görülen mikroorganizmalar grup B Streptokok, Listeria monositogenes, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ve gram negatif enterik basiller ilk sıralarda yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki YYBÜ'lerde ise NE etkeni olarak gram negatif enterik basiller, Koagülaz negatif stafilokoklar(KNS), ve S. aureus görülmektedir. K. pneumoniae, gelişmekte olan ülkelerde en sık bildirilen neonatal sepsisin nedenidir(13). Türkiye'de yapılan son çalışmalarda, NE etkeni olarak KNS, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., E.Coli, Candida spp., S. aureus, Pseudomonas spp. ilk sıralarda yer aldığı dikkati çekmektedir (11,12). Kayange N ve ark.'nın (14) çalışmasında da, gelişmiş ülkelerdeki en sık etken gram negatif bakteriler olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen gram negatif bakteriler arasında ise en sık etken Klebsiella olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise; 2015-2017 yıllarında kültür kanıtı 219 sepsis olgusunda en sık izole edilen etken, 59 (%26,9) ile K. pneumoniae olarak bulunmuştur. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon tedavisi, hastanede uzun yatış süresi, invaziv girişimler, TPN uygulamaları ve çoklu antibiyotik kullanımı

YYBÜ'lerde sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkışında önemli risk faktörleridir(15). Çalışmamızda, K. pneumoniae bağlı sepsislerin %71,2'si $\leq 2,5$ kg ve doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında %79,7 olgunun ≤ 37 hafta olduğu tespit edildi. Ayrıca, olgularımızın %33,3'ünde RDS tanısıyla surfaktan aldığı, %15'inde \geq evre II NEK olduğu ve %61,7'sinde ek patoloji bulunduğu görüldü. Predispozan faktörler olarak, olguların %72,9'una mekanik ventilasyon tedavisi, %13,6'sına nazal cpap desteği verildiği görüldü. Olguların %90'ına TPN uygulaması ve ikiden fazla invaziv işlem yapılmıştır. Buna göre; altta yatan ciddi hastalıklar ve yapılan invaziv uygulamalar klebsiella sepsisinin ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Neonatal sepsiste erken tanı, mortalite ve morbidite açısından son derece önemlidir. K. pneumoniae sepsisli yenidoğanların beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit, platelet ve CRP değerleri araştırıldı. Lai ve ark. (16) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, serumda yüksek CRP düzeylerinin yenidoğan sepsisinde gram negatif olan olgularda daha sık görüldüğü, düşük CRP değerlerine sahip olgularda ise en sık gram pozitif KNS etkenlerinin kanda izole edildiği bildirildi. Çalışmamızda, K. pneumoniae sepsisi tespit edilen olguların 50'sinde (%83,3) yüksek CRP (8,39) değerleri tespit edildi. Trombositopeniyle gram negatif sepsis arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (17). Çalışmamızda, K. pneumoniae sepsisi tespit edilen 33 (%55,9) trombositopenik olgu olduğu görüldü. Ozdemir ve ark. (18) tarafından, Türkiye'de preterm olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, nötrofil/lenfosit oranı(NLR)'nin GNS'de CRP'ye göre sepsis tanı sürecinde daha hızlı, ucuz ve kolay bir yol olduğu vurgulanmıştır. NLR yüksekliği sepsis ön tanısında yardımcı bir parametre olarak düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da K. pneumoniae sepsisi tespit edilen olgularda CRP ($>8,39$ mg/dl) ve yüksek NLR ($>1,73$) değerleriyle birlikte ciddi trombositopeninin ($<50 \times 10^9$ /L) görüldüğü tespit edilmiştir. K. pneumoniae sepsisi tespit edilen, mortalite gelişen ve mortalite gelişmeyen vakalar arasında CRP, ortalama beyaz kan hücresi, nötrofil ve lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak bir farklılık yoktu.

Kayange N. ve ark.'nın (14) çalışmasında, gram negatif sepsisin gram pozitif sepsisten daha yüksek mortaliteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da K. pneumoniae sepsisi tespit edilen yenidoğanların mortalite oranlarına bakıldığında; 18'inde (%30,5) mortalite geliştiği görüldü. K. pneumoniae sepsisli preterm ve ek patolojik bulgusu olan olgularda mortalite oranları daha yüksek olduğu tespit edildi.

Klebsiella suşlarına bağlı enfeksiyonlarda antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Klebsiella suşlarının çoğunun Sefalosporinlere dirençli olduğu bildirilmiştir; sefotaksime, seftazidime, seftriaksona ve aztreonama direnç ESBL üretimi ile ilişkili bulunmuştur (19). Hakan N ve ark. (20)

yaptıkları çalışmada, Klebsiella suşlarına bağlı sepsis olgularında, seftriaksona karşı %91 ve seftazidime karşı ise %85 düzeylerinde direnç oranları tespit edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bu ilaçlara karşı direnç oranları sırasıyla %84 ve %80 düzeylerinde idi. Bu çalışmalar arasındaki oranların farklı olması, antibiyotik kullanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Karbapenem direnci, bütün dünyada klinik önemi gittikçe artan bir konu olmaya devam etmektedir. Karbapenem dirençli K. pneumoniae oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir (21). Kinolon grubu antibiyotikler, gerek hastane gerekse toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve buna paralel olarak kullanım sıklığı da giderek artan antimikrobiyal ajanlardır. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından 2016 tarihli yapılan çalışmada; K. pneumoniae daki direncin florokinolonlara, üçüncü kuşak sefalosporinlere, aminoglikozitlere ve karbapenemlere karşı kombine direnç 2012 ve 2015 arasında önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (21). Hakan N ve ark. (20) çalışmasında, Kinolon duyarlılığının Karbapenem duyarlılığına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%91'e karşın %97). Kinolon ve Karbapenem'in yaygın kullanımı sonucunda bu grup antibiyotiklere karşı direnç oranlarının giderek arttığı gözlenmektedir. Çalışmamızda, K. pneumoniae'nin 2015, 2016, 2017 tarihlerindeki antibiyotik dirençlerine bakıldığında: Ampisilin direnci tüm yıllarda %100, Gentamisin direnci %60, %9,1 ve %83,7, İmipenem/Meropenem direnci %0, %9,1 ve %65,1, Siprofloksasin direnci %16,7, %9,1, %59,5, Kolistin direnci %0, %0, ve %17,1 olduğu görüldü. 2015 - 2017 yıllarında antibiyotik direnç oranlarında belirgin artış olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak YYBÜ'lerde hastane izlem programlarıyla düzenli olarak NE izlenmeli ve azaltılmaya çalışılmalıdır. Ünitelerin surveyans taramaları yapılarak NE etkenlerinin belirlenmesi, etkene göre önlemler ve politikalar geliştirilmesi gerekmektedir. Yüksek CRP, yüksek NLR ve ciddi trombositopeninin neonatal sepsiste kültür sonuçlanana kadar geçen sürede üreyebilecek etkene yönelik fikir verebileceği düşünülmüştür. YYBÜ'lerde, her merkezin kendi ünitesinde neonatal sepsis olgularını erkenden fark edip, sık görülen sepsis etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını göz önünde bulundurup, buna göre başlangıç tedavilerini düzenlemesi ile sepsiste mortalite ve morbiditenin azalacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Waliullah MS, Islam MN, Siddika M, Hossain MK, Hossain MA. Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary level pediatric hospital. Mymensingh Med J 2009; 18: S66-S72.
2. Iregbu KC, Elegba OY, Babaniyi IB. Bacteriological profile of neonatal septicaemia in a tertiary hospital in Nigeria. Afr Health Sci 2006; 6: 151-4.
3. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatal sepsis in Tikur Anbessa University Hospital,

- Ethiopia. *Ethiop Med J* 2010; 48: 11-21.
4. Mahieu L, Buitenweg N, Beutels P, De Dooy JJ. Cost of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:S170.
 5. Leroyer A, Bedu A, Lombrail P, Desplanques L, Diakite B, Bingen E, et al. Prolongation of hospital stay and extra cost due to hospital-acquired infection in a neonatal unit. *J Hosp Infect.* 1997;35:37-45.
 6. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:819-25.
 7. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98:357-61.
 8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.
 9. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One* 2012;7:e46561.
 10. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics* 2009;124:826-34.
 11. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhoglu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2010;6(1):1-7.
 12. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr.* 2010;52(1):50.
 13. Babazono A, Kitajima H, Nishimaki S, Nakamura T, Shiga S, Hayakawa M, et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama.* 2008;62:261-8.
 14. Kayange, N., Kamugisha, E., Mwizamholya, D. L., Jeremiah, S., & Mshana, S. E.. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC pediatrics*, 2010, 10.1: 39.
 15. Shitaye D, Asrat D, Woldeamanuel Y, Worku B. Risk factors and etiology of neonatal sepsis in Tikur Anbessa University Hospital, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2010; 48: 11-21.
 16. Lai M. Y., Tsai M. H., Lee C. W., Chiang M. C., Lien R., Fu, R. H., et al.. Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L). *BMC Infectious Diseases* 2015;15:320
 17. IMC Ree, SF Fustolo-Gunnink, V Bekker, Karin J. Fijnvandraat, Sylke J. Steggerda, Enrico Lopriore Published Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS ONE* 2017;12(10):e0185581
 18. Ozdemir SA, Ozer EA, Ilhan O, Sutcuoglu S.. Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? *J Clin Lab Anal.* 2018;e22338.
 19. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-84.
 20. Hakan N., Aydın M., Zenciroğlu A., Tanır, G., & Okumuş, N. Klebsiella Sepsisinin Klinik Özellikleri ve Antibiyotik Duyarlılık Paterni: Üçüncü Düzey Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki 8 Yıllık Deneyimlerimiz. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2017, 14.3.
 21. European Centre for Disease Prevention and Control. "Summary of the Latest Data on Antibiotic Resistance in the European Union." (2016).

Çocuklarda çift toplayıcı sistemlerde girişimsel yaklaşımlar: klinik deneyimlerimiz ve literatürün gözden geçirilmesi

Interventional approaches in duplicated renal collecting systems in children: our clinical experiences and review of the literature

Sefer Tolga OKAY¹, Esra ÖZÇAKIR¹, Serpil SANCAR¹, Hakan ERDOĞAN², Mete KAYA¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği

Öz.

Amaç: Çift toplayıcı sistem (ÇTS) çocukluk çağında sık görülen üriner sistem anomalileridir ve farklı anatomik varyasyonlardan oluşabilir. Tanı ve tedavisi henüz standartize edilmemiştir. Bu çalışmada amacımız, kliniğimizde ÇTS'li olgularımıza uygulanan girişimsel işlemleri literatür eşliğinde sunmaktır.

Materyal ve Metod: Ocak 2011- Ağustos 2018 tarihleri arasında ÇTS'ye bağlı bulgu ve belirti veren olgular geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, tanı yöntemleri, uygulanan girişimsel işlemler kaydedildi.

Bulgular: Ortalama yaşları 5 yıl olan toplam 13 hastada en sık bulgu, idrar yolu enfeksiyonu idi. Tanı USG'de şüphelenilen olguların miksiyon sistoüretrografi, intravenöz ürografi ve manyetik rezonans ürografi çalışmaları ile konuldu. İki olguya üst kutup parsiyel nefrektomi, 4'üne üreterosel delinmesi, 4'üne veziköüretel reflü nedeni ile subüreterik enjeksiyon yapıldı. İki hastaya sadece sistoskopi yapıldı, bir olguya ise ureterolitotomi yapıldı. Üreterosel delinmesi yapılan 2 ve enjeksiyon yapılan 2 hastaya daha sonra ikincil işlem olarak üreteroneosistostomi yapıldı. Bir olgu hariç fonksiyon kaybı görülmedi.

Sonuç: ÇTS'ye yaklaşımda agresif yöntemlerin yanında endoskopik az invaziv girişimsel giderek daha sık uygulanmaktadır. Seçilecek girişimsel işlem, anomalinin tipine göre ve hastaya özgüdür.

Anahtar Kelimeler: Çift toplayıcı sistem, Üreterosel, Veziköüretel reflü, Parsiyel nefrektomi.

Abstract

Background: Duplex collecting system (DCS) is a common anomaly in childhood and may be consist of different anatomical variations. Diagnosis and treatment has not yet been standardized. In this study, our aim is to present the interventional procedures applied to our patients with DCS in the light of the literature.

Material and Methods: Patients with signs and symptoms related to DCS between January 2011 and August 2018 were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, diagnostic methods and interventional procedures were recorded.

Results: The most common finding was urinary tract infection in 13 patients (mean age is 5 years). Diagnosis was made by the cystourethrography, intravenous urography and magnetic resonance urography studies in cases with suspected US. Upper-pole partial nephrectomy was performed in two patients, ureterocele puncture in 4, subureteric injection for vesicoureteric reflux in 4. Only cystoscopy was done in two patients, and ureterolithotomy required in one. Ureteroneocystostomy was performed in 4 patients, two of whom had previously undergone ureterocele puncture and two of which had previously been subureteric injection. There was no loss of function except one case.

Conclusions: In addition to aggressive methods, endoscopic minimally invasive procedures are increasingly used in the management of DCS. The interventional procedure is selected according to the type of the anomaly and specific to the patient.

Keywords: Dublex collecting system, Ureterocele, Vesicoureteral reflux, Partial nephrectomy.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mete Kaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği
Yıldırım/Bursa

Tel: +90 (224) 294 40 00

E-mail: kayamete@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 29.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Üriner yolun çift toplayıcı sistemi (ÇTS), üriner sistemin en sık rastlanan doğumsal anomalilerinden biridir. ÇTS terminolojisinde duplikasyon, dupleks böbrek (tek böbrek parankimi ancak iki ayrı piyelokaliks), bifid sistem (kısmi/inkomplet duplikasyon, iki piyelokaliks, ureteropelvik bileşke ya da mesaneye girmeden önce birleşmiş iki ureter) ve çift ureter (tam/komplet duplikasyon, iki ayrı piyelokaliks iki ayrı ureter mesaneye ayrı ayrı girer) gibi tanımlamalar kullanılmaktadır (1). Üriner sistem duplikasyonunun görülme sıklığı ve prevalansı yaklaşık% 1'dir ve kızlarda daha fazla görülmektedir (2,3). Belirti vermeyebilir, başka hastalıklar araştırılırken tesadüfen saptanabilir. Hidronefroz yoksa ultrasonografi (USG) ile saptanamayabilir, ancak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans ürografi (MRÜ), toplayıcı sistemin detaylı anatomisini, birleşme düzeyini ve ureterlerin açılma yerlerini göstermede önemli role sahiptirler (4,5). ÇTS, bulgu ve belirti vermiyor ise girişim yapılmadan takip edilebilir, ancak vezikoureteralreflü (VÜR), inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu (İYE), ureterosel veya obstrüktif üropati varlığında, renal parankimal skarlaşma veya displazi gibi nedenlerle müdahale gerekebilir (6). Girişim gereken ÇTS'lerde, anomalilerin anatomisi karmaşık olduğundan, klinik duruma göre birçok farklı yaklaşım uygulanabilmektedir. ÇTS'ye en sık uygulanan yaklaşımlar arasında, endoskopik ureterosel delinmesi (puncture), dolgu maddesi enjeksiyonu yanında, üst kutbun heminefektomisi, ureteroreterostomi, ureteroneosistomi (ÜNS) gibi birçok girişimsel işlem yer alır (7). Kesin tedavi olarak tek bir yönteminin üstünlüğü yoktur, ancak her ÇTS'nin yönetimi hastaya özgün olarak planlanır (8). Bu çalışmada kliniğimizde ÇTS'li hastalarda uyguladığımız yöntemlerin klinik sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirdik.

Materyal ve Metod

Ocak 2011- Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimizde girişimsel işlem uygulanan ÇTS'li olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Girişim yapılmadan takip edilen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların dosyalarından demografik özellikleri, başvuru nedenleri, fizik muayene bulguları, tanı için yapılan görüntüleme çalışmaları, girişimsel işlem yapılma endikasyonları, yapılan endoskopik ve/veya cerrahi müdahaleler ve işlem sonrası takip bulguları not edildi. Olgularımız hastanemiz Çocuk Nefroloji kliniği ile birlikte takip edilmektedir, cerrahi endikasyon kararları konsey ile verilmektedir. Antenatal bulguları olanlar güncel klavuzlara göre takip edilmektedir (9), tesadüfen ya da ileri yaşlarda bulgu verenlere rutin idrar tetkiki ve idrar kültürü, üriner USG, miksiyon sistoüretrografisi (MSÜG), 99m Tc-mercaptoacetyltriglycine (99mTc-MAG-3) renal sintigrafi ve gerekirse intravenöz ürografi (İVÜ) ve/veya MRÜ çalışmaları yapıldı. Endoskopik olarak ureterosel delinmesi bugbee koter ile yapılırken, VÜR tedavisi için Sting veya HIT yöntemi ile Dextranomer/hyaluronic acid (Dx/Ha;Dexell®) kul-

lanılarak yapıldı. Tanısal amaçlı retrograde piyelografi (RGP) yapıldı. Tam ureter duplikasyonu durumlarında her iki ureter ayrı ayrı ve Cohen yöntemi ile ÜNS, kısmi duplikasyonlarda birleşme yeri mesane duvarına yakın ise ayrı ayrı, iliak damarların üzerindeyse ortak ureter kılıfı mesaneye reimplante edildi. Diğer açık yöntemler hastalığın türüne göre karar verilerek yapıldı. Tüm hastalara takiplerinin ilk yılında her 3 ayda bir, ikinci yıl her 6 ayda bir ve daha sonra her yıl renal büyümeyi, ureter dilatasyonunu ve sebat eden ureteroseli değerlendirmek için USG yapıldı. Postoperatif MSÜG ve 99mTc-MAG-3 taraması sadece tekrarlayan İYE geçiren veya USG taramasında korteks incilmesi ve renal pelvis dilatasyonu artarlarda yapıldı.

Bulgular

Çalışma aralığında ortalama yaşları 5 olan, 6 kız (ortalama 5,5 yıl) , 7 erkek (ortalama. 2.5 yıl) toplam 13 (ortalama 5 yıl) hastaya ÇTS nedeni ile girişimsel işlem uygulandı (Tablo 1). 7 olgu antenatal hidronefroz nedeni ile takibe alınmıştı. Diğerlerinde en sık şikayet İYE idi. Fizik muayenede olgularda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

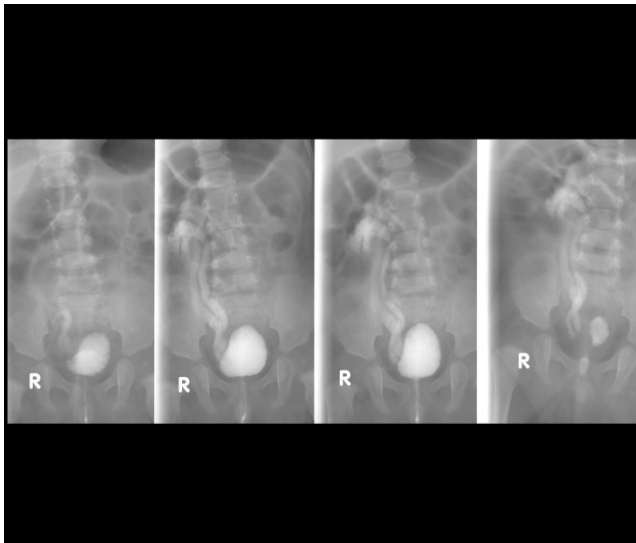
Olgu	Sayı
Kız/Erkek	6/7
Şikayet	
Antenatal hidronefroz	7
İYE	8
Ağrı	3
ÇTS alt tanıları	
Toplam dupleks böbrek	13
İnkomplet duplikasyon	4
Komplet duplikasyon	9
Eşlik eden patoloji	
Hidronefroz	12
Üreterosel	4
VUR	7

Üriner USG ile en sık saptanan bulgu hidronefroz idi. Diğer bulgular arasında, bifid renal pelvis, üst veya alt kutupta hidronefroz, ureter dilatasyonu ve ureterosel idi. ÇTS, tanısı 10 hastada USG ile konuldu. MSÜG yapılan olgulardan 7'sinde VÜR saptanırken, mesanede dolma defekti (ureterosel) 4 hastada saptandı. Yapılan renal sintigrafilerde 11 hastada pozitif bulgu olarak, perfüzyon farklılığı, eksresyon uzaması, skar ve fonksiyon kaybı gibi bulgular saptandı. Sintigrafik olarak her bir böbrek biriminde ortalama fonksiyon %37 idi. Bunlarda 4'ünde eksresyon fazında gecikme vardı. İVÜ ve MRÜ çalışmaları yapılan 2 olguda çift toplayıcı sistem tanısı girişimsel işlem öncesi konuldu (Resim 1). Bifid renal pelvisli olguların hemen hepsi girişimsel bir işlem uygulanmadan takip edilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 13 hastaya da endoskopi yapıldı (Resim 2 ve

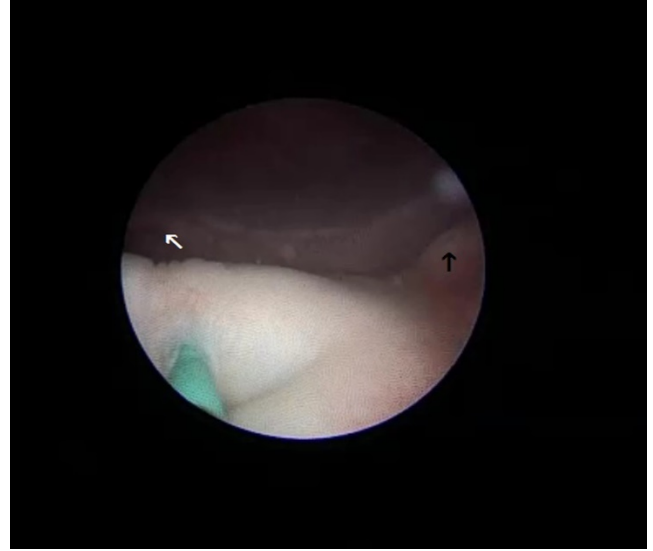
3). Görüntülemeler ve RGP ile 4 hastada inkomplet 9'unda komplet üreter duplikasyonu tanısı konuldu. Enürezis şikayeti olan bir olgunun üst kutbu direne eden üreteri üretraya açıyordu. Bunlardan 2'sine sadece sistoskopi ve RGP, 4'üne üreterosel delinmesi (Resim 4), 4'üne VÜR tedavisi için dolgu maddesi enjeksiyonu yapıldı (Resim 5). 2 hastaya üreter alt uç darlığı nedeni ile üst kutup parsiyel nefrektomi yapıldı. Endoskopik işlem yapılan hastalardan, takiplerinde birinde VÜR bulguları sebat eden 2 hastaya, üreterosel delinmesi sonrası VÜR geliştiği için 2 hastaya ikincil ÜNS yapıldı. Üreterlerinden birinde taş saptanan bir hastaya ve üreterolitotomi yapılarak JJ stent yerleştirildi (Tablo 2). Ortalama takip süresi 3,5 yıl (1-7 yıl) olan olgulardan ortak kılıfa ÜNS yapılan bir hastada aynı taraf böbrekte %20 fonksiyon %7 'ye geriledi. Diğer hastalarda İYE, fonksiyon kaybı veya yeni skar görülmedi.

Tablo 2. Olgulara yapılan birincil ve ikincil girişimsel işlemler ve sonuçları

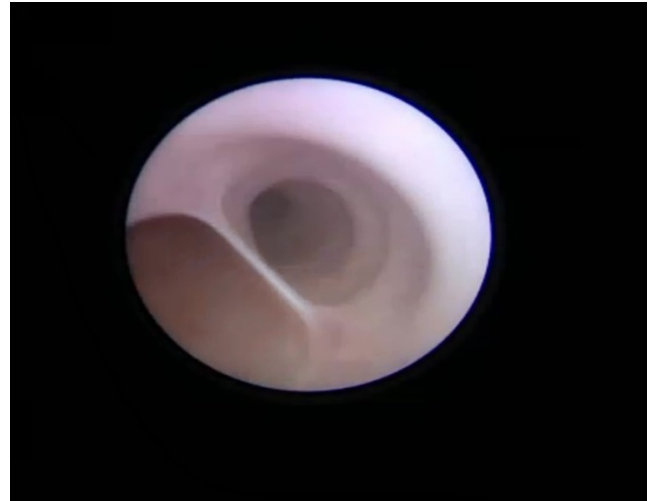
Yapılan işlemler	Sayı
Üst kutup heminefektomi (Birincil)	2 sağ
Üreterosel delinmesi (Birincil)	3 sol, 1 sağ
Enjeksiyon (Birincil)	2 sağ, 2 sol
Üreteroneosistostomi (İkincil)	
Ortak kılıf	1 sağ
Ayrı ayrı	2 sağ, 1 sol
Diğer	
Sistoskopi ve RGP (Birincil)	2 sol
Üreterolitotomi (Birincil)	1 sol



Şekil 1. Sağ ÇTS'nin İVÜ ile görüntülenmesi.



Şekil 2. Sağ ÇTS'li bir hastada sistoskopide, alt kutbu direne eden orifis (beyaz ok), sağ ektopik açılımlı üst kutbu direne eden orifis (kateterize) ve sol üreter orifis (siyah ok).

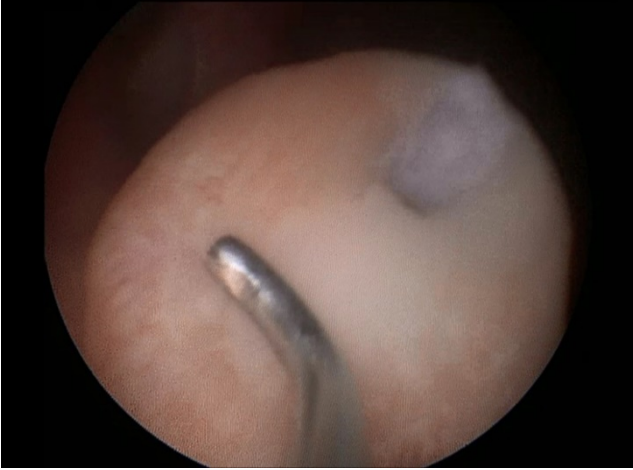


Şekil 3. Sol ÇTS'li bir hastada sistoskopun üreter orifisi içine sokulması ile görüntülenen inkomplet üreter duplikasyonu.

Tartışma

ÇTS, tek bir Wolffian kanalından iki ayrı üreter tomurcuğu ortaya çıkması ile veya üreter tomurcuğunun böbreğin üst ve alt kutup parçalarıyla tam olmayan füzyonu sonucu meydana gelir. ÇTS spektrumu geniştir, tek bir üreter ile direne olan bifid renal pelvis, inkomplet üreter duplikasyonu (Y şekilli veya mesaneyle birleşmeden hemen önce veya duvarında birleşen V-şekilli üreter) ve ayrı üreter orifisleri ile komplet üreter duplikasyonu şeklinde olabilir (10). Çift üreter, embriyolojik olarak, tek bir Wolffian kanalından iki ayrı üreter tomurcuğu ortaya çıktığında meydana gelir. Bunlarda, Weigert-Meyer kuralına göre üst polü direne eden üreter mesanenin inferomedialine, alt polü direne eden üreter superolateraline açılır. Aynı zamanda üst kutup parçasını

direne eden üreterde üreterosel, alt parçayı direne edende trigon dışına açılabilirdiğinden VUR gelişebilir. Üst kutup üreteri erkeklerde prostatik üretraya, kızlarda üretra veya vajene açılabilir. ÇTS tek taraflı veya bilateral olabilir ve üriner yolun çeşitli başka konjenital anomalileri ile birlikte olabilir (4,5). Çalışmaya dahil edilen olgularımızın 4'ünde inkomplet üreter duplikasyonu ve 9'unda ise komplet üreter duplikasyonu saptandı. Bir kız olguda üst kutbu direne eden üreter üretraya açılıyordu.



Şekil 4. ÇTS'li bir hasta sağ tarafa ait ektopik açılımlı üreteroselin bugbee koter ile delinme işlemi.

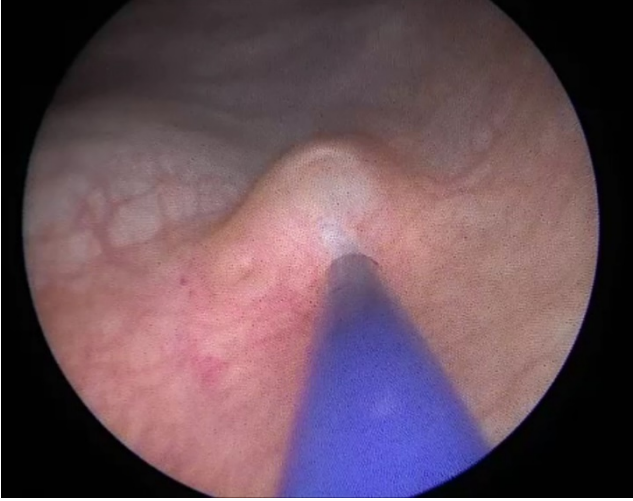
ÇTS, bulgu ve belirti yoksa, görüntülemeler sırasında rastlantısal olarak teşhis edilebilir. Diğer yandan, İYE, aralıklı üreteropelvik bileşke tıkanıklığına bağlı yan ağrısı, ektopik üreteral açılımlarına bağlı idrar kaçırma, prolabe olan üreteroselin kitle etkisi ile mesane çıkış tıkanıklığı, prostata açılan ektopik üreter nedeni ile erkeklerde epididimo-orşit gibi bulgu ve belirtiler ile karşımız çıkabilir. (8,11.) Olgularımızda en sık saptanan bulgu İYE idi. Bir olgu üretraya ektopik açılan üreter nedeni ile enürezis şikayeti ile başvurmuştu. Antenatal şüphelenilerek doğum sonrası tanı konulan olgularda klinik bulguya rastlanmadı.

ÇTS tanısı, çoğunlukla antenatal şüpheli hidronefrozun veya ürolojik olmayan şikayetlerin, özellikle kızlarda İYE veya idrar tutamama gibi şikayetlerin araştırılması sırasında yapılan görüntülemelerde şüphelenilir. Bu olgularda USG'de, böbrek boyutu, böbrek parankimi, böbrek parankimal kalınlığı ve görünümü, dilate toplayıcı sistem (ler) ve üreterosel varlığı veya yokluğu ile toplayıcı sistemlerin sayısı dikkate alınarak ayrıntılı incelemesi yapılır. Bu nedenle üriner USG, antenatal dönemden itibaren şüpheli üriner sistem duplikasyonunun değerlendirilmesinde iyonize edici radyasyon olmadan yapılan, invaziv olmayan, nispeten ucuz bir görüntüleme yöntemidir. ÇTS'li olgularda yapılan USG'de farklı böbrek uzunlukları, anormal parankimal kontur ve asimetric üst ve alt kutup pelvikaliseal dilatasyon gibi böreğe ait bulgular yanında üreteroseller de görülebilir. USG'de saptanan bulgular diğer görüntüleme çalışmaları ile doğrulanmaya çalışılır. MSÜG sıklıkla, VÜR olup olmadığını

saptamak veya bir üreterosel varlığını doğrulamak için yapılır. İVÜ, günümüzde yerini diğer görüntüleme çalışmaları olsa da hala üriner yolu açıkça gösteren geleneksel bir yöntemdir. Sintigrafik çalışmalar hem tanı, hem de takip için kullanılan nükleer görüntüleme yöntemidir. Dimerkaptosüksinik asid (DMSA) taramaları, ÇTS'ye sahip böbreğin üst ve alt parçalarının kortikal fonksiyonunu değerlendirmek, şüpheli displazi ve böbreğin üst veya alt parçasında skar oluşumunu teyit için yapılır. 99mTc-MAG-3 renografi de, ÇTS'de böbreğin üst ve alt kısımlarının diferansiyel böbrek fonksiyonu ve drenajının değerlendirilmesinde yararlıdır. MRÜ çocuklarda idrar yolu anomalilerinin değerlendirilmesinde popülerlik kazanmış ve özellikle anatomik olarak USG ve MSÜG'den sonra, önemli bilgi sağlayan görüntüleme çalışmasıdır (4,5,10-12). Serimizde USG de en sık saptanan bulgu hidronefroz idi. USG ile ayrıca üreter dilatasyonu, bifid renalpelvis, üreterosel gibi bulgular saptanmıştır. MSÜG tüm hastalarda yapıldı, üreterosel 4 olguda, VÜR 7 olguda görüntülendi. İVÜ, 5 olguda yapıldı. MRÜ 3 olguya yapıldı. Olgularda üç boyutlu hale getirilen görüntüler ile ÇTS başarı ile gösterilmiştir. Sintigrafi girişimler öncesi tüm hastalarda yapıldı. Ayrıca hastaların takiplerinde fonksiyon kaybının araştırılmasında rutin olarak uygulamaktayız.

ÇTS için en uygun tedavi, hala değişken ve tartışmalıdır. Geleneksel agresif tedavilerin yerini daha ılımlı yaklaşımlar almıştır. Diğer yandan ÇTS'e yaklaşımda minimal invaziv varyasyonlar da tarif edilmiştir. Seçilecek yöntem ve yaklaşım tipi, reflü veya obstrüksiyonun varlığına, tekrarlayan İYE varlığına, üreter büyüklüğünün derecesine, üst kutup fonksiyonuna ve cerrah ve aile tercihlerine bağlıdır (7,13). ÇTS'de hidronefrotik üst kutup parçası işlevi korunuyor ise, konsensüs, böbreği korumak için üst üreteri alta üreteroüreterostomi veya ortak bir kılıf ile mesaneye reimplantasyonunu yapmaktır. Üst kutupta anlamlı fonksiyon yoksa, hipertansiyon ve piyelonefrit gibi uzun süreli komplikasyonları önlemek için üst kutup heminefektomi yapılması önerilir. Diğer yandan üst kutup heminefektomisi, alt kutuba zarar verme riski taşıdığı ve bu riski en aza indirmek için üst kutup üreterin kliplenmesi de alternatif seçenekler arasında sunulmuştur. Ancak bu yaklaşımın, doğrudan bir korelasyon bulunmamasına da, uzun dönemde fonksiyon görmeyen üst polde ateşli İYE, hipertansiyon, proteinüri veya tümör oluşumu riski olduğu ileri sürülmüştür (3,6,7,14,15)

Üst üriner yol ÇTS'li hastalarımızdan 2'sine parsiyel üst kutup nefrektomi yapıldı. İnkomplet ÇTS olan bir olgunun bir üreterinde taş olması üzerine sadece ürterolitotomi yapıldı ve JJ stent yerleştirildi. Üreteroüreterostomi hiçbir olgumuza uygulamadık, ancak ÜNS yaptığımız hastalardan 3'ünde iki üreter ayrı ayrı mesaneye implante edildi, olguların takiplerinde fonksiyon kaybı, darlık yada VUR gelişmedi. Bir olguya ortak kılıf reimplantasyonu yapıldı, bu olguda %20 olan fonksiyon %7'ye geriledi. Olgunun kontrol USG, MSÜG ve sistoskopik değerlendirmesinde hidronefroz, darlık ya da VÜR yoktu.



Şekil 5. Sol ÇTS'li bir hastada alt kutbu direne eden üreterde VÜR saptanması üzerine subüreterik enjeksiyon işlemi.

Üreterosel, üreterin mesanede kistik dilatasyonu ile sonuçlanmasıdır. Ultrasonografinin kullanılabilirliği ve yaygın kullanımı ile antenatal ve asemptomatik üreteroseller daha sık tespit edilmektedir. Ektopik üreterosel tedavisi zorlu ve tartışmalıdır. Üreteroselin tedavisinin amacı böbreğin ilgili kısmının fonksiyonlarının korunması, tıkanıklığın giderilmesi, İYE'nin önlenmesi ve kontinansın sürdürülmesidir. Tedavi seçenekleri arasında konservatif izlem, endoskopik delinme ve agresif cerrahi eksizyon yer almaktadır. Ektopik değil ise, üreteroselin endoskopik tedavisi %90'nın üzerinde başarıya sahiptir ve ilk yaklaşım olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, ektopik üreteroselde endoskopik tedavinin etkinliği konusunda çok fazla tartışma vardır ve bu yaklaşım genellikle ektopik üreterosel için kesin bir tedavi olarak kabul edilmez (16). Üst kutbu direne eden üreterlerin üreterosellerinde ilgili kısmın fonksiyonu yeterli ise, üst kutup parsiyel nefrektomi yerine, son yirmi yılda, ilk tedavi olarak endoskopik delme yaklaşımı kabul görmüştür. Deroofing, geniş insizyon, ponksiyon, JJ stentli veya stentsiz ve çok sayıda ponksiyon dahil olmak üzere farklı endoskopik tedavi tekniklerini tanımlanmıştır. Yine de, üreteroselin endoskopik tedavisi sonrası, preoperatif değişkenlere bağlı olarak hastaların yarısından fazlasında ikincil cerrahi gereksinimi olduğu bildirmiştir. Ayrıca, yerinde bırakılan dekompres edilmiş üreteroseller mesane boynunda sorun oluşturabilir ve üriner inkontinans riskine maruz bıraktığı ileri sürülmüştür. Bildirilen serilerin çoğunda, ikincil cerrahinin en önemli endikasyonları arasında asemptomatik VÜR ve çalışmayan üst kutup kısmı yer alsa da, son yıllarda asemptomatik VÜR'un konservatif olarak takip edilebileceği ve dekompres olan çalışmayan üst kutupların yerinde bırakılabileceğini ileri sürülmektedir. (16-19). Serimizdeki 4 olguya üreterosel delme işlemi uygulandı, bunlardan ikisinde daha sonra ciddi VÜR gelişti ve ikincil işlem olarak ÜNS uygulandı. Üreteroseller bugbee koter ile tek noktadan yapıldı. Duplikasyon anomalileri, sıklıkla VÜR ile ilişkilidir. VÜR,

ÇTS'de ilgili üreterin trigon dışında masane lateral duvarına açılması nedeniyle genellikle alt kutuba olur. Geleneksel olarak, dupleks sistemlerde VÜR yönetimi neredeyse sadece açık cerrahi teknikler ve üreter reimplantasyonu ile %95'in üzerinde başarı oranıyla yapılmaktadır. Açık cerrahiye alternatifler arasında, medikal tedavi (antibiyotik profilaksisi), çeşitli laparoskopik cerrahi yöntemler ve dolgu ajanlarının üreteral orifis içine endoskopik enjeksiyonu sayılabilir. Ancak, ÇTS'lerde VÜR'ün medikal tedavisi, reflünün hafif şiddette olduğu durumlar için bir alternatiftir. Diğer yandan, endoskopik enjeksiyon ile başarı oranları 3 enjeksiyonda %80'in üzerine çıkabildiği bildirilmiştir (20,21). VÜR saptanan ÇTS'li olgularımızda 4'üne endoskopik yaklaşımla dolgu maddesi enjeksiyonu yapıldı. 2'sine ikinci veya üçüncü enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon yapılan olgulardan 2'sinde tekrarlayan İYE ile sebat eden VÜR olması üzerine ÜNS yapıldı. Açık cerrahi yapılan olguların 3'üne çift üreter ayrı ayrı reimplante edildi. Olgularda renal fonksiyon kaybı görülmedi.

Sonuç olarak ÇTS çocuklarda sık görülen doğumsal anomalilerdir, gelişen görüntüleme yöntemleri ile daha fazla sayıda ÇTS tanısı konulurken, bunların anatomik yapıları hakkında daha fazla bilgi sahibi oluyoruz. ÇTS'ye sahip olgularda seçilecek girişimsel yöntem anomalinin tipine ve derecesine göre her olguda farklılık gösterir. Fonksiyon kaybı olmuş üst üriner sistemlere yaklaşımda parsiyel nefrektomi önemini korurken, bulgu vermeyen düşük dereceli VÜR ve üreterosellerde medikal tedavi yanında endoskopik girişimlerin popülaritesi ve başarısı giderek artmaktadır.


Kaynaklar

1. Glassberg KI, Braren V, Duckett JW, Jacobs EC, King LR, Lebowitz RL, et al. Suggested terminology for duplex systems, ectopic ureters and ureteroceles. J Urol. 1984;132(6):1153-4.
2. Liu W, Zhang L, Ma R, Wu R. The morphology and treatment of coexisting ureteropelvic junction obstruction in lower moiety of duplex kidney. Int J Surg. 2016;34:23-7.
3. Corbett ST, Burris MB, Herndon CD. Pediatric robotic-assisted laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy in a duplicated collecting system. J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt B):1239.e1-2.
4. Didier RA, Chow JS, Kwatra NS, Retik AB, Lebowitz RL. The duplicated collecting system of the urinary tract: embryology, imaging appearances and clinical considerations. Pediatr Radiol. 2017;47(11):1526-38.
5. Adeb M, Darge K, Dillman JR, Carr M, Epelman M. Magnetic resonance urography in evaluation of duplicated renal collecting systems. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2013;21(4):717-30.
6. Castagnetti M, Vidal E, Burei M, Zucchetta P, Murer L, Rigamonti W. Duplex system ureterocele in infants: should we consider the indications for secondary surgery after endoscopic puncture or partial nephrectomy? J Pediatr Urol. 2013;9(1):11-6.
7. Sheth KR, White JT, Janzen N, Koh CJ, Austin PF, Roth DR, et al. Evaluating outcomes of differential surgical management of non-functioning upper pole renal moieties in duplex collecting systems. Urology. 2018; 19. pii: S0090-4295(18)30618-6.
8. Mariyappa B, Barker A, Samnakay N, Khosa J. Management of duplex-system ureterocele. J Paediatr Child Health. 2014;50(2):96-9.
9. Sinha A, Bagga A, Krishna A, Bajpai M, Srinivas M, Uppal R, et al.

- Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian Pediatr.* 2013;50(2):215-31.
10. Ramanathan S, Kumar D, Khanna M, Al Heidous M, Sheikh A, Virmani V, et al. Multi-modality imaging review of congenital abnormalities of kidney and upper urinary tract. *World J Radiol.* 2016;8(2):132-41.
 11. Adiego B, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J, Illescas T, Barron E, Wong AE, et al. Antenatally diagnosed renal duplex anomalies: sonographic features and long-term postnatal outcome. *J Ultrasound Med.* 2011;30(6):809-15.
 12. Mendichovszky I, Solar BT, Smeulders N, Easty M, Biassoni L. Nuclear medicine in pediatric nephro-urology: An overview. *Semin Nucl Med.* 2017;47(3):204-28.
 13. McLeod DJ, Alpert SA, Ural Z, Jayanthi VR. Ureteroureterostomy irrespective of ureteral size or upper pole function: a single center experience. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):616-9.
 14. Romao RL, Figueroa V, Salle JL, Koyle MA, Bağli DJ, Lorenzo AJ. Laparoscopic ureteral ligation (clipping): a novel, simple procedure for pediatric urinary incontinence due to ectopic ureters associated with non-functioning upper pole renal moieties. *J Pediatr Urol.* 2014;10(6):1089-94.
 15. Husmann DA. Renal dysplasia: the risks and consequences of leaving dysplastic tissue in situ. *Urology.* 1998;52(4):533-6.
 16. Chowdhary SK, Kandpal DK, Sibal A, Srivastava RN, Vasudev AS. Ureterocele in newborns, infants and children: Ten year prospective study with primary endoscopic deroofing and double J (DJ) stenting. *J Pediatr Surg.* 2017;52(4):569-73.
 17. Shekarriz B, Upadhyay J, Fleming P, González R, Barthold JS. Long-term outcome based on the initial surgical approach to ureterocele. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1072-6.
 18. Jayanthi VR, Koff SA. Long-term outcome of transurethral puncture of ectopic ureteroceles: initial success and late problems. *J Urol.* 1999;162(3 Pt 2):1077-80.
 19. Pohl HG. Recent advances in the management of ureteroceles in infants and children: why less may be more. *Curr Opin Urol.* 2011;21(4):322-7.
 20. Hensle TW, Reiley EA, Ritch C, Murphy A. The clinical utility and safety of the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in patients with duplex ureters. *J Pediatr Urol.* 2010;6(1):15-22.
 21. Thomas JC. Vesicoureteral reflux and duplex systems. *Adv Urol.* 2008;651891.

Hiperbarik tıp kliniğine yapılan diyabetik ayak konsültasyonlarının analizi ve etkinliğinin değerlendirilmesi

Assessment of the analysis and the effectiveness of the consultations which sent to the hyperbaric medical clinic on diabetic foot

Ali Erdal GÜNEŞ¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Konsültasyon istemi, hekimin ihtiyaç duyması halinde hastanın takip ve tedavisi için gerekli bilgiyi ilgili uzmanlık dalındaki hekimlerden almasıdır. Hiperbarik Tıp endikasyon listesi genişletir ve birçok bölümlerle bu endikasyonlar da belirtilen patolojilerin tedavisinde birlikte çalışmaktadır.

Materyal ve Method: Mayıs 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasındaki Hiperbarik Tıp Servisine gönderilmiş diyabetik ayak konsültasyonlardan 53 hastanın 75 konsültasyonu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların kişisel bilgileri, tanısı, konsültasyon isteme-sonuçlandırma süresi, yapılan uygulamalar, uygulamalar sonrası laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler, hiperbarik tıp uzmanının tavsiye ettiği diğer bölümlere yapılacak konsültasyonlar gibi veriler kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların %49 kadın, %51 erkek olup yaş ortalaması 60,28±10,8 olarak hesaplandı. Hastaların , %15,67'si Wagner 1, %30,34'si Wagner 2, %30,34'si Wagner 3, %23,67'si Wagner 4 diyabetik ayak hastasıdır. Bu hastalara yapılan uygulamaların %80'ni apse drenajı, debridman ve pansuman üçlüsü oluşturmaktadır. Konsültasyon sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimentasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma söz konusudur(p<0,05). Konsültasyona verilen cevap süresinden ve acil olup olmamasından bağımsız olarak yapılan konsültasyonlar laboratuvar değerlerinde iyileşme sağlamıştır(p>0,05).

Sonuç: Diyabetik ayak tanısı ile başvuran hastalar değerlendirilirken, yara hangi evrede olursa olsun mutlaka Hiperbarik Tıp kliniğini ile konsülte edilmelidir. Hiperbarik Tıp uzmanının tedavinin devamında istediği konsültasyonların yararının yönetimine pozitif katkı sağladığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konsültasyon; Hiperbarik oksijenasyon; Diyabetik Ayak; Yara iyileşmesi

Abstract

Background: The purpose of consultation is to obtain the necessary information for the follow-up and treatment of the patient from the physicians in the relevant specialty. The list of hyperbaric medicine indications is quite extensive and it is collaboration with many departments.

Material and Methods: 75 diabetic foot consultations of 53 patients were included in the retrospective study from the consultations sent to the Hyperbaric Medical Service between May 26, 2017 and May 26, 2018. Patients' personal information, diagnosis, duration of consultation request and answer, changes in laboratory parameters after the applications, consultations to be made to other departments recommended by hyperbaric medicine specialist were evaluated.

Results: 49% of the patients were female, 51% were male and the mean age was 60.28 ± 10.8. 15.67% of the patients were Wagner 1, 30.34% were Wagner 2, 30.34% were Wagner 3, and 23.67% were Wagner 4 diabetic foot patients. 80% of these applications constitute of abscess drainage, debridement and dressing. There was a statistically significant decrease in CRP, WBC and sedimentation values of patients after consultation (p <0.05). Consultations made independently have improved the laboratory values, regardless of the duration of the response to the consultation and whether it is urgent (p > 0.05).

Conclusions: Whatever the stage of the diabetic foot, while the patients who are diagnosed with diabetic foot diagnosis are being evaluated, it is absolutely to be consulted to the Hyperbaric Medical Clinic. It is thought that the hyperbaric medicine specialists treatment have contributed positively to the management of the wound.

Keywords: Consultation; Hyperbaric Oxygenation; Diabetic Foot; Wound Healing

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ali Erdal GÜNEŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp
Anabilim Dalı Osmanbey Kampüsü
63300 Haliliye/Şanlıurfa

Tel: +90 (414) 344 57 15,

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: aerdalg@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 14.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Konsültasyon istemi, hekimin ihtiyaç duyması halinde hastanın takip ve tedavisi için gerekli bilgiyi ilgili uzmanlık dalındaki hekimlerden alma ve buna göre tedavisini düzenlemesi anlamına gelir (1). Konsültan hekim, primer hekim kadar idari ve mesleki açıdan hastadan sorumludur (2). Konsültan hekim danışılan olgu için hastayı sahiplenmeli, gerekli tedaviyi uygulamalı ve sonuçları izlemelidir (3). Hekim konsültasyon yanıtını hasta ve yakınlarına bildirdikten sonra ilgili bransa resmi olması için hastane programı üzerinden konsültasyon değerlendirmesini gönderir ve doktoru bilgilendirir(4).

Yüksek basınç fizyolojisi ile ilgilenen bir bilim dalı olan Hiperbarik Tıp, tedavi planlaması açısından multidisipliner yaklaşımı temel alır. Özellikle ülkemizde Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezlerinin son on yılda hızlı bir şekilde artmasından sonra konsültasyon sayılarında da paralel bir şekilde artış gözlemlenmiştir. Özellikle sık görülen bir endikasyon olan diyabetik ayak konsültasyonlarında ciddi bir artış söz konusudur.

Son yıllarda mal-praktis davaları sayısında hızlı bir artış söz konusudur (5). Yüksek Sağlık Şurası'na danışılan davaların yarısında tıbbi mal-praktis olduğu kararı verilmektedir (6). Hiperbarik Tıp endikasyon listesi geniş olduğundan ve birçok bölümle bu endikasyonlar açısından multidisipliner çalışması gerektiğinden uygunsuz ve geciken konsültasyon cevapları hasta açısından şikâyet konusu olabilmektedir.

Daha önce Hiperbarik Tıp Bölümü'nün uygun vakalarda kullanılması amacıyla yapılmış bir konsültasyon çalışması literatürde bulunmamaktadır. Hiperbarik Tıp bölümü konsültasyonlarını ilk kez inceleyen bu çalışmada, hasta tedavisini planlarken Hiperbarik Tıp uzmanının bilgisine ihtiyaç duyan bölümlerin hangisi olduğunu, hangi konularda talepleri olduğunu, konsültasyon istenmesinden sonra verilen cevap süresi ile iyileşmenin hızının değerlendirilmesini, konsültasyon sonrası Hiperbarik Tıp uzmanının uygulamalarını, acil olgularda laboratuvar değişikliklerinin incelenmesini ve konsültasyon yanıtı sonrasında hastanın laboratuvar değerlerine bakılarak konsültasyon yanıtı sonrası değişikliklerin incelenmesini amaçlanmıştır. Kliniğimizde şuan sadece diyabetik ayaklar bakıldığı için çalışmamızda Hiperbarik Oksijen Tedavi'sinin diyabetik ayak üzerine etkisine bakılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Helsinki Deklerasyonuna, hasta hakları ile ilgili yönetmeliklere ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 7 Haziran 2018 tarihli ve 18.06.21 numaralı karar ile onay alındıktan sonra çalışmanın verileri toplanmaya başlandı.

Çalışmaya öncelikle Mayıs 2017 – Mayıs 2018 tarihleri arasındaki bir yıllık süreçte Hiperbarik Tıp Servisine hastane sisteminden gönderilmiş konsültasyon listesinden 88 adet konsültasyon girişi retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. İstek yapılmış konsültasyonlar çalışmaya dahil edilirken cinsiyet ve endikasyon sınırlaması yapılmadı. Aynı hasta için tedavi takibinde birden fazla isteği yapılmış konsültasyon varsa her bir konsültasyon ayrı ayrı değerlendirilerek çalışmaya dahil edildi. Tekrarlanan, yazılım nedeniyle farklı bölümlere gönderilmek istersen hiperbarik tıp kliniğine gönderilen konsültasyonlar ve 18 yaş altı konsültasyonlar çalışmaya dâhil edilmedi. On üç konsültasyon çalışmadan çıkarılarak toplamda 53 hastanın 75 konsültasyonu çalışmaya dahil edildi.

Daha önce yapılan konsültasyon değerlendirmesi üzerine yapılan literatür taraması üzerine 1 haftalık ön çalışma sonrası toplanacak veriler belirlenmiştir. Bu verileri kapsayan 'Konsültasyon Çalışma Formu' oluşturularak çalışmaya başlanmıştır. Veri formu, hastane işletim sistemi olan Fonet HBYS(Ver: 3.1.1.6, Fonet Yazılım AŞ, Şanlıurfa,TÜRKİYE) yazılımına ait veri tabanından doldurulmuştur. Veri formunda; hastanın kişisel bilgileri, tanısı, konsültasyon istek-sonuçlandırma süresi, yapılan uygulamalar, uygulamalar sonrası laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler, hiperbarik tıp uzmanının tavsiye ettiği diğer bölümlere yapılacak konsültasyonlar gibi veriler kaydedilmiştir.

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 20.0 yazılımına aktarıldı (IBM Inc.; SPSS Statisticsfor Windows, Version 20.0. Armonk, NY, ABD). Bütün sonuçlar ortalama ve standart sapma değerler olarak hesaplandı. Verilerin analizinde Shapiro-Wilk testi ile normallik testi yapıldı. Verilerin normal dağılmadığı görüldü. Laboratuvar değerlerindeki değişiklikler için Wilcoxon testi yapıldı. Konsültasyona verilen cevap süresinin (ilk 2 gün erken cevap, 3 gün ve daha fazla sürede verilen cevap geç cevap) ve acil diyabetik ayaklarda iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların %49'u kadın, %51'i erkek olup yaş ortalaması 60,28±10,8 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların hepsi diyabetik ayak tanısı ile konsülte edilmişti. Konsültasyonların, %1,34 göğüs hastalıkları servisi, %1,34 enfeksiyon hastalıkları servisi, %2,67 palyatif bakım servisi, %2,67 kardiyoloji servisi, %12 koroner yoğun bakım servisi, %80 endokrinoloji servisinde istenmiştir. Hastaların %15,67'si Wagner 1, %30,34'si Wagner 2, %30,34'si Wagner 3, %23,67'si Wagner 4 diyabetik ayak hastasıdır. Bu hastalara hiperbarik tıp kliniği tarafından yapılan uygulamaların %80'ni apse drenajı, debritleme ve

pansuman üçlüsü oluşturmaktadır. Hiperbarik tıp kliniği konsülte edilen olgulardan; 42'si için başka bölümlerden konsültasyon, 8'i için negatif basınçlı yara tedavisi, 12'si için anjiyografi, 2'si için intralezyonel epidermal growth faktör tedavisi, 16'si için pansuman ile yara takibi, 6'sı için arteryel renkli doppler ultrason görüntüleme istenmiştir. Hiperbarik tıp servisine yapılan konsültasyonlar sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma söz konusudur ($p<0,05$)(Tablo 2, Şekil 1,2,3). Hiperbarik tıp kliniğinin

konsültasyona erken cevap vermesi, geç cevap verilen gruba göre ve acil diyabetik ayaklarda yapılan konsültasyonların diğer diyabetik ayak grubuna göre laboratuvar değerlerinde azalmalar olmasına rağmen her ikisi arasında azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$)(Tablo 3). Bulgular, konsültasyona verilen cevap süresinden ve acil olup olmamasından bağımsız olarak Hiperbarik Tıp Kliniği'ne yapılan konsültasyonların laboratuvar değerlerinde iyileşme sağladığı anlaşılmıştır.

Tablo1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	n	%	Min-Max	Ortalama	Std Sapma
Yaş	Erkek	37	25-71	59,65	11,07
	Kadın	38	47-103	60,89	10,61
Wagner			1-4	2,61	1,01
Konsültasyona cevap süresi			0-8	1,36	1,68
Yatıştan sonra konsültasyon istemeye kadar geçen süre			1-51	11,63	12,03
Konsültasyon sonrası çalışmaya dahil edilen kontrol laboratuvar sonucuna kadar geçen süre			1-20	6,08	3,54

CRP: C reaktif protein

WBC: White Blood Cell

Tablo 2. Hiperbarik Tıp Konsültasyon sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki değişikliklerin analizi

Laboratuvar Parametreleri	Konsültasyon öncesi	Konsültasyon sonrası	p Değeri
CRP	5,07±0,85	2,52±0,55	$p<0,001$
WBC	10,37±0,44	9,04±0,38	$p<0,001$
Sedimantasyon	65,52±4,50	58,02±4,04	$p=0,015$

CRP: C reaktif protein

WBC: White Blood Cell

Tablo 3. CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki değişikliklerin konsültasyona cevap süresi ve acil olgu durumuna göre analizi

Laboratuvar Parametreleri	Acil olgu / Normal olgu	Erken konsültasyon / Geç Konsültasyon *	p Değeri
CRP fark	2,73±5,08 / 2,49±0,57	2,54± 0,76 / 2,46 ±0,49	$p>0,05$
WBC fark	1,16±1,32 / 1,36±0,33	1,32±0,333 / 1,24±0,86	$p>0,05$
Sedimantasyon fark	1,13±5,78 / 8,43±3,66	7,50±3,24 / 6,32±2,58	$p>0,05$

* İlk 2 gün içerisinde istenen konsültasyonlar ' Erken Konsültasyon' daha geç sürede istenen konsültasyonlar 'Geç Konsültasyon' olarak gruplandırılmıştır.

CRP: C reaktif protein

WBC: White Blood Cell

Tartışma

Bu çalışmada ülkemizde son 10 yılda sayısı hızla artan Hiperbarik Tıp merkezlerinin, hekimler arasında çok fazla bilinmemesi nedeniyle planladık. Hiperbarik tıp kliniğinden daha çok hangi hastalıklarda ne tür yardımlar istendiğini incelemeye çalıştık. Yine Hiperbarik Tıp uzmanlarının uyguladığı tedavi biçimlerini görerek diğer uzmanları bu konuda bilgilendirmeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre diğer uzmanlık dalları arasında en sık konsültasyon Endokrinoloji bölümü tarafından gönderildiği ve en sık bilinen endikasyonun diyabetik ayak olduğu anlaşıldı. Aynı zamanda tedavisi devam eden diyabetik ayak olgularında

Hiperbarik Tıp uzmanının değerlendirmesi ile gerek kendi müdahalesi ve gerekse başka bölümlerden istediği konsültasyonlarla tedaviye pozitif yönde etki ettiği görülmüştür.

Konsültasyon istenen hekim, o konuda yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Konsültasyona verilen cevap imza atan hekimin sorumluluğundadır ve net önerilerde bulunulmalıdır (7). Konsültan hekim sadece ilgili patolojiyi değerlendirmemeli, hastayı sistematik bir şekilde değerlendirmelidir (5). Konsültan hekimin tedaviye katkısı iki bölüm arasındaki iletişime bağlıdır. Başarılı bir iletişim her iki hekim için hasta hakkında en iyi bilgiye ulaşmayı sağlar ve yanlış anlamaları, yanlış iletişimi ve ihmalleri en aza indirir (8). İdeal konsültasyon ilerleyişi hakkında bilgiler sınırlıdır.

Bu konu hakkında Şahin ve ark. yaptığı çalışmada konsültasyonun hasta yaşam kalitesini artırması gerektiği ve takip-değerlendirme sürecinde medikal hataları azaltması gerektiğini ifade etmiştir (9).

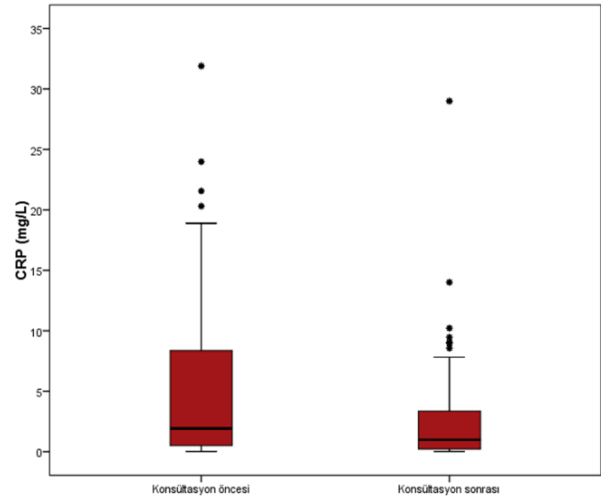
Hiperbarik Tıp kliniğine kabul edilmesi gereken hastaların endikasyon listesi gerek uluslararası toplantılarda gerekse ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yönetmeliklerde belirlenmiştir (10,11). Listede birçok hastalık tanısı mevcut ise de toplum arasında Hiperbarik Tıp klinikleri diyabetik ayak kliniği olarak bilinir. Aynı zamanda hekimler arasında endikasyon listesi arasında en iyi bilinen patolojiler arasındadır. Tıpta Uzmanlık Kurulu Hiperbarik Tıp uzmanlık eğitimi çekirdek müfredatında belirtildiği gibi, hiperbarik tıp uzmanı yara debridmanı, pansumanı ve yara ürünleri kullanma yetkisine sahiptir (12). Diyabetik ayak tedavisinde nekrotik dokunun yara çevresinden uzaklaştırılması gerekmektedir. Yara temizlendikten sonra yaranın sınıflandırmasında da işe yarayacak olan kör uçlu prob ile kemik teması araştırılır (13). Deri altında fluktuasyon veren apse ve etrafında selülit görüldüğünde acilen apse direne edilmelidir. Çalışmamızda tedavi olarak yapılan en sık uygulama debridman, apse drenajı ve pansumandır. Bu ölçülere göre yapılan diyabetik ayak yaklaşımı ile çalışmamıza aldığımız hastalarda enfeksiyon parametreleri dramatik olarak düşüş göstermiştir.

Çalışmamızda acil olarak sınıflandırdığımız diyabetik ayak grubu ateş, lökositoz, aşırı CRP yüksekliği, taşikardi, yaygın nekroz, deri altı apse, faciit, selülit gibi muayane bulguları içermektedir. Periferik arter hastalığının eşlik ettiği diyabetik ayaklar hızla gangrene dönüşebilmektedir. Özellikle Bacteroides ve Clostridium gibi anaerob bakteri suşları bu klinik durumu gelişmesinde etken olarak bilinmektedir (14). Şiddetli enfeksiyon olarak gruplandırılan bu sınıftaki hastalarda metabolik stabilizasyon yoktur ve acilen interne edilmeleri gerekmektedir (15). Sistemik enfeksiyon parametreleri yükseldikçe diyabetik ayağa acil müdahale gerekliliği o derece artmaktadır (14).

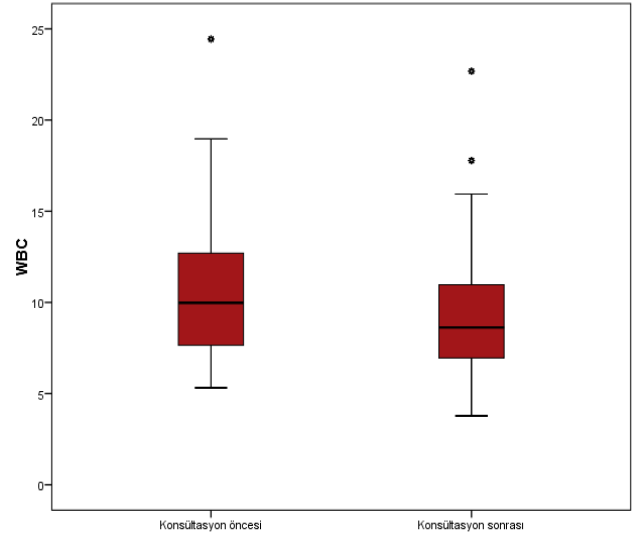
Çalışmamızda en çok gönderilen hasta tipi diyabetik ayaktır. Bu konsültasyonların 42'sinde öneri olarak başka bölümlere konsültasyon gerekliliği çalışmamız bulgularında bahsedilmiştir.

Diyabetik ayak tedavisinin devamı olarak tarafımızdan istenen konsültasyonların da laboratuvar parametrelerinde azalmasında payı vardır. Bu durumda diyabetik ayak tedavisi yaklaşımında komplikasyonları önlemek ve maksimum başarıyı sağlamak amacıyla öncelikle hastanın eğitimi sonrasında ise tedavide multi-disipliner yaklaşımı esas almak gerekmektedir (16, 17).

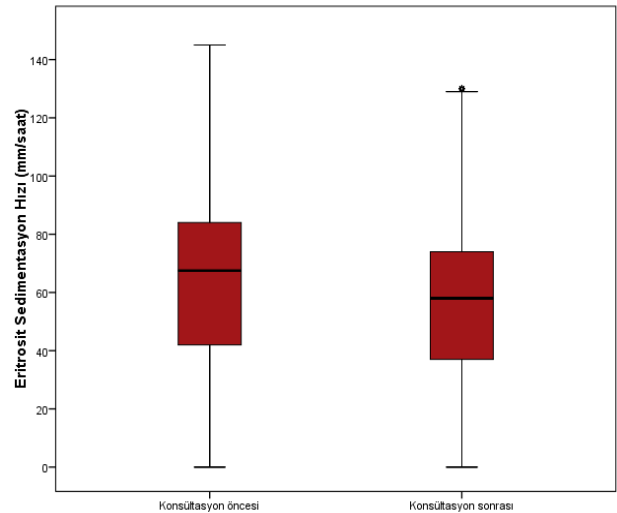
Multi-disipliner yaklaşım ile diyabetik ayak amputasyonlarında %49-85 arasında azalma gözlemlenmiştir (18).



Şekil 1. Hiperbarik Tıp Konsültasyonu sonrası hastaların CRP değerindeki değişikliklerin grafiği



Şekil 2. Hiperbarik Tıp Konsültasyonu sonrası hastaların WBC değerindeki değişikliklerin grafiği



Şekil 3. Hiperbarik Tıp Konsültasyonu sonrası hastaların sedimantasyon değerindeki değişikliklerin grafiği

Yakın tarihli çalışmamızda amputasyon kararı verilmiş ileri evre diyabetik ayak hastasını hiperbarik tıp kliniğine yatırıp acil müdahale ve disiplinler arası çalışma ile tedavi ederek şifa ile taburculuğunu sunmuştuk (19).

Hiperbarik Oksijen Tedavi endikasyon listesi geniş olmasına rağmen kliniğimizde sadece diyabetik ayak hastası bakılmaktadır. Çalışmamızda diyabetik ayak konsültasyonları değerlendirilmiştir, diğer tanılarla ilgili konsültasyonlar dâhil edilememiştir. Diğer bölümlerden gelen konsültasyonlar ile çok merkezli çalışmalarla konsültasyon sonuçları hakkında daha geniş kapsamlı sonuçlara ulaşılabilecektir.

Sonuç

Diyabetik olup ayağında yara ile başvuran hastalar değerlendirilirken, yara hangi evrede olursa olsun mutlaka Hiperbarik Tıp kliniğine konsülte edilmelidir. Hiperbarik Tıp uzmanının yaptığı müdahalelerin yanında tedavinin devamında istediği konvansiyonel tedaviler ve diğer konsültasyonların yaranın yönetimine pozitif katkı sağlamakta ve iyileşmeye anlamlı olarak etki ettiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Singer PA. Strengthening the role of ethics in medical education. CMAJ. 2003 Apr 1;168(7):854-5.
2. Hancı İH. Hekimin Yasal Sorumlulukları (Tıbbi Hukuk), Egem Tıbbi Yayıncılık, İzmir, 1995: 75-112.
3. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Resmi Gazete, 1960: 4/12578 nolu karar.
4. Karakaya Z, Gökel Y, Açıklan A, Karakaya O. Acil Tıp Anabilim Dalı'ndakonsültasyon sisteminin işleyişi ve etkinliğinin değerlendirilmesi, Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi 2009; 15: 210-6.
5. Türkan H, Şener S, Tuğcu H. Acil Serviste Uygunsuz Konsültasyon Hizmeti ve Mediko-legal Yönü. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5(3): 138-41.
6. Türkan H, Tuğcu H. 2000-2004 Yılları Arasında Yüksek Sağlık Şurasında Değerlendirilen Acil Servislerle İlgili Tıbbi Uygulama-Hataları. Gülhane Tıp Dergisi 2004;46(3):226-31.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Yataklı Sağlık Tesislerinde Acil Servis Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ. ResmiGazete Sayı: 27378 Tarih: 16.10.2009.
8. Van Hoof TJ, Schwartz HI. When consultants write orders: physicians' attitudes, beliefs, and practices. Gen Hosp Psychiatry. 1999 Sep-Oct;21(5):333-9.
9. Şahin H, Yürekli BS, Karaca B, Akçiçek F. The (Re) arrangement of hospital consultation services: a needs assesment study: scientific letter. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 724-32
10. Gesell LB, Editor. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. 12th ed. Durham, NC: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2008
11. <http://www.saglik.gov.tr/TR,10431/hiperbarik-oksijen-tedavisi-uygulanan-ozel-saglik-kuruluslari-hakkinda-yonetmelik.html>.
12. Sualtı Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı v.2.3 (2017). <http://www.tuk.saglik.gov.tr/TR,31551/sualti-hekimligi-ve-hiperbarik-tip.html>
13. GGrayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, KarchmerAW.

14. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, et al. Diyabetik ayak yarası ve enfeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: ulusal uzlaşırporu. Klimik Derg. 2015; 28(Suppl. 1): 2-34.
15. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. J Am Podiatr Med Assoc. 2013 Jan-Feb;103(1):2-7.
16. Sumpio BE, Armstrong DG, Lavery LA, Andros G. SVS/APMA writing group. The role of interdisciplinary team approach in the management of the diabetic foot: a joint statement from the Society for Vascular Surgery and the American Podiatric Medical Association. J Vasc Surg. 2010 Jun;51(6):1504-6.
17. Bozkurt F, Tekin R, Celen MK, Ayaz C. Wagner classification and culture analysis of diabetic foot infection. Dicle Med J. 2011;38(1):31-4.
18. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Feb;28 Suppl1:225-31.
19. Gunes AE, CimsitM. Can amputation be prevented in diabetic foot? Interdisciplinary approach to diabetic foot: a case report. Undersea Hyperb Med. 2017 Mar-Apr;44(2):157-60.

Aşırı aktif mesane hastalarında idrar nerve growth faktör düzeyi ve semptomlarla ilişkisi

Urine nerve growth factor level and relation with overactive bladder disease symptoms

Eyyüp Sabri PELİT¹, Erem Kaan BAŞOK², Banu İşbilen BAŞOK³, Asif YILDIRIM⁴, Fatma Çetin PELİT⁵

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

² İzmir Medikal Park Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İzmir

⁴ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁵ Özel Academia Ruha Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa

Öz.

Amaç: Mesane dokusunda ve idrarda yüksek seviyedeki nerve growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (Mesane Çıkım obstrüksiyonu, Aşırı Aktif Mesane, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, nerve growth faktör/kreatinin (NGF/kre) düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, aşırı aktif mesane (AAM) tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın ve 26 kişilik kontrol grubundan oluşan prospektif kontrollü bir çalışmadır. Kontrol grubunda, kuru AAM hastalarında ve yaş AAM hastalarında ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre). Hasta grubunun idrar NGF/kre düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldı, ayrıca hasta grubunda NGF/kre düzeyinin; VKİ, yaş, AAM tipleri ve semptom skorlarıyla ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri 0,14±0,08 olarak saptanırken hasta grubunda NGF/kre değeri 0,40±0,4 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.0001). Elli-beş yaş altındaki hasta grubunda ortalama NGF/kre değeri 0,37±0,4 iken 55 yaş üzerindeki hasta grubunda ortalama değer 0,44±0,41 olarak bulunmuştur (p=0,904). VKİ 20-30 arasında olan hasta grubunda ortalama değer 0,27±0,26 iken VKİ 30'dan büyük olan hasta grubunda ortalama değer 0,52±0,48 olarak bulunmuştur (p=0,062). Kuru olan hasta grubunda ortalama değer 0,28±0,12 iken yaş olan hasta grubunda ortalama değer 0,42±0,43 olarak saptanmasına rağmen her iki grup (yaş-kuru) median NGF/kre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,0.918).

Sonuç: NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısız belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı aktif mesane, Nerve growth faktör, Yaş, VKİ

Abstract

Background: High levels of nerve growth factor in urine and bladder tissue is associated with the pathologies of lower urinary tract such as bladder outlet obstruction, over aktive bladder, painful bladder syndrom and interstitial cystitis. In our study we aimed to compare the nerve growth factor creatinine (NGF/cre) level between the control and over active bladder (OAB) patients, and to determine the correlation between NGF / cre level and body mass index (BMI), age, OAB types (dry and wet) and symptom scores (OAB-V8, ICI-SF). Urinary NGF levels were measured in control group, dry and wet OAB patients.

Material and Methods: Twenty-seven women with a diagnosis of overactive bladder disease and 26 people in the control group were enrolled in this prospective controlled study. Urinary NGF levels were measured by ELISA method. NGF level were normalized by proportioning the NGF levels to urine creatinine (ng / mg Cre). Urinary NGF / cre level of patients were compared with the control group, as well as in patient group relationship between NGF / cre level and BMI, age, OAB subtypes and symptom scores were evaluated.

Results: Urinary NGF/Cr levels were significantly elevated in patients with OAB (0,40±0,4) compared to the controls (0.14 ± 0.08) (p=0.0001). Mean NGF/cre level in patients under the age of 55 was 0,37±0,4, while the mean NGF/cre level in patients over the age of 55 was 0,44±0,41 (p=0,904). There was no significant difference of serum NGF/cre levels in patients with BMI 20-30 (0,27±0,26) and BMI over the 30 (0,52±0,48) (p=0,062). Although the mean NGF/cre level in dry-OAB patients and wet-OAB patient was respectively 0,28±0,12 and 0,42±0,43, there was no statistically significant difference between two groups (wet-dry) median values of the NGF/cre levels (p=0,0.918).

Conclusions: Patients with overactive bladder had significantly higher urinary nerve growth factor levels compared to the control group. Urinary nerve growth factor levels could be a potential biomarker for the diagnosis of overactive bladder.

Keywords: Overactive bladder, Nerve growth factor, Age, BMI

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü
Şanlıurfa / Türkiye

Tel: +90 (506) 388 31 86

E-mail: dreyyupsabri@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Büyük Üroloji Buluşması 1-31 Ekim-03
Kasım 2013 Poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Aşırı aktif mesane (AAM), sıkışma inkontinansı ile birlikte olan ya da olmayan, sıkışma hissi, sık idrara gitme ve noktürinin eşlik ettiği, rahatsız edici semptomlar kompleksidir (1,2). Klinik ve deneysel veriler mesane dokusundaki yüksek seviyedeki nevre growth faktör ile alt üriner sistemi ilgilendiren patolojiler (mesane çıkım obstüksiyonu, aşırı aktif mesane, intersisyel sistiti, ağrılı mesane sendromu) ilişkili bulunmuştur (3). Aşırı aktif mesanenin (AAM) mesanede meydana gelen bir inflamatuvar süreç sonucu ortaya çıktığının düşünülmesinin nedeni mesane biyopsilerindeki inflamasyon ve idrarda inflamasyon mediatörlerinin yüksek çıkması olarak gösterilmektedir (4-6). Nerve growth faktör (NGF) mesanedeki ana kaynağı üroepitelium olup visseral sensoryal ve motor nöron fonksiyonları regülasyonunda görev aldığı bilinmektedir (7). İnflamasyon mediatörlerinden biri olan nerve growth faktör yapılan çalışmalarda AAM hastalarında yüksek bulunmuş olup NGF düzeyi anti-muskarinik tedavi veya botoks enjeksiyonu sonrasında düştüğü gözlemiştir (2, 8).

Çalışmamızda, nerve growth faktör/kreatinin (NGF/kre) düzeyinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması ve hasta grubunda NGF/kre düzeyinin vücut kitle indeksi (VKİ), yaş, AAM tipleri (kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonunu saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız prospektif kontrollü olarak dizayn edilmiş olup, SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Plan ve Koordinasyon kurulunun 20.03.2012 tarihli ve 20/O sayılı oluru alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalardan onam formu ile bilgilendirilip olurları alındı. Hasta grubu Nisan 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında genel üroloji polikliniğine başvuran ICS (International Continence Society) tanımlamasına göre aşırı aktif mesane hastalığı tanısı almış 27 kadın hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip 26 sağlıklı kadından oluşmaktadır. AAM tanısı tüm hastalarda 3 günlük işeme günlüğü (2 ve daha fazla urge atağı/24 saat, 8 ve daha fazla idrar sıklığı/24saat) ve OAB-V8 formu (Türkçe valide edilmiş) ile doğrulandı. Semptomların ciddiyeti ve hastaların rahatsızlık düzeyleri OAB-V8 ve ICIQ-SF sorgulama formları ile belirlendi. OAB-V8 sorgulama formuna göre semptom ciddiyeti 8-10, 11-13, >14 olmak üzere 3 sınıfa kategorize edildi. AAM rahatsız edicilik düzeyide ICIQ-SF sorgulama formuna göre 4 sınıfa kategorize edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tam idrar analizi, idrar kültürü, idrar akım hızı ölçümü, postmiksyonel rezidüel idrar hacmi incelendi. Çalışmamıza antimuskarinik tedavi almamış, en az 3 aydır AAM semptomu olan 18 yaş ve üzerindeki kadın hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri

olarak; hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, mesane taşı, mesane tümörü, aktif üriner sistem enfeksiyon varlığı, intersisyel sistit, ağrılı mesane sendromu varlığı, nörolojik hastalık varlığı, daha önceden antikolinerjik kullanımı, antidepresan, NSAID kullanımı, üretra darlığı, TAK kullanımı olarak belirlenmiştir. Araştırmaya alınan hastaların demografik özellikleri, mevcut hastalıkları, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Kontrol grubundaki hastalar idrar kültüründe herhangi bir patoloji saptanmayan hasta grubu ile aynı yaş ortalamasına sahip kişilerden seçilmiştir. Olgu grubundaki hastalara aşırı aktif mesane değerlendirme formu (AOB-V8) ve International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form (ICIQ-SF) (Türkçe valide edilmiş) dolduruldu. Tam idrar tetkikinde (TİT) patoloji saptanmayan hastaların spot idrarları santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C'de saklandı. Kontrol grubunda hastalara TİT yapılarak patoloji saptanmayan spot idrarlar santrifüj edilerek üstte kalan süpernatantları -20°C'de saklandı. Çalışma grupları tamamlandıktan sonra ELİSA metoduyla idrar NGF düzeyleri ölçüldü. Aynı idrarda kreatinin seviyesine bakıldı. İdrar NGF düzeyleri idrar kreatinin seviyesine oranlanarak normalize edildi (ng/ mg kre).

NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılırken, AAM ile kontrol grubu ayırımında NGF/kre eşik değeri ve kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri arasındaki korelasyona bakıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, median ve interkuartil range) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin analizlerinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test kullanılmıştır. Etki düzeyi araştırılırken ROC eğrisi ve lojistik regresyon kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 53 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların 26'sı kontrol grubu, 27'si hasta grubuna dahildi. Hasta grubundaki 27 hastanın 4' ü (%14,8) kuru 23' ü (%85,2) ıslak AAM hastası olarak kategorize edildi. Kontrol grubundaki kişilerin ortalama yaşları $48,42 \pm 13,22$ iken, hasta grubunda kişilerin yaş ortalaması $51,67 \pm 13,27$ olarak bulundu. AAM değerlendirme formları sonucunda hastaların ICIQ-SF skoru 21 puan üzerinden

ortalaması $9,93 \pm 5,6$ olarak bulunurken OAB-V8 skoru 40 puan üzerinden ortalaması $28 \pm 6,86$ olarak saptandı.

Çalışmamızda, NGF/kre düzeyi kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldı ve aynı zamanda hasta grubunda NGF/kre düzeyinin BMI, yaş, AAM tipleri(kuru-ıslak) ve semptom skorlarıyla (OAB-V8 ICI-SF) olan korelasyonu saptandı. Kontrol grubunda NGF/kre ortalama değeri $0,14 \pm 0,08$ olarak saptanırken, hasta grubunda NGF/kre değeri $0,40 \pm 0,4$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$) (Tablo 1).

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin eşik değeri 0,12 olarak saptandı. NGF/kreatinin 0,12 ve altı, 0,12 üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı 0,753 (0,617-0,8892) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 2, Şekil 1).

NGF/ kreatinin değeri için 0,12 cut off değerinin duyarlılığı %85,2 pozitif kestirim değeri %71,9, özgüllüğü %65,4, negatif kestirim değeri %81,0'dı (Tablo 3)

Yaş ve kuru AAM hasta grubunda NGF/kre oranına bakıldığında kuru olan hasta grubunda ortalama değer $0,28 \pm 0,12$ iken, yaş olan hasta grubunda ortalama değer $0,42 \pm 0,43$ olarak bulunmasına rağmen kuru olan hasta grubunda median değer 0,27 (0,18-0,39) iken yaş olan hasta grubunda median değer 0,27 (0,16-0,56) olarak saptanıp heriki grup (yaş-kuru) median değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,0.918$) (Tablo 4).

Tablo 1. Kontrol ve hasta grubundaki NGF/kre düzeyleri

	Kontrol Grubu n:26		Hasta Grubu n:27	P
	Ort±SS			
NGF/Kreatin (ng/mg CR)	Ort±SS	0,14±0,08	0,40±0,4	0.0001
	Median	0,11(0,08-0,21)	0,27(0,16-0,42)	

Tablo 2. AAM ile kontrol grubu ayırımında NGF/kre eşik değeri

Eğri altı alan	%95 Güven Aralığı		P
	En Düşük	En Yüksek	
NGF/Cre (ng/mg Cr) (0.12)	0.753	0.617 0.889	0.002

Tartışma

Klinik ve deneysel çalışmalar sonucunda AAM'nin inflamatuvar bir süreç olduğu ve bu inflamatuvar kaskad içerisinde çok sayıda sitokin ve kemokinin rol aldığı gösterilmiştir (9). Ghoniem ve ark.'ının yaptığı 56 hastalık literatürdeki en geniş sitokin ve kemokinin aynı anda analiz edildiği kontrollü çalışmada proinflamatuvar sitokinlerin AAM'de upregule olduğu görüşüne varmışlardır (9). Bu inflamatuvar süreç içerisinde idrar NGF düzeyinin üriner sistemi ilgilendiren birçok hastalıkta düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları BPH lı hastalarda (10), Giannantonio ve ark ı idiopatik detrusör overaktivitesi ve

nörojenik DO (11) olan hastalarda, Lowe ve ark. intersisyal sistit ve ağırlı mesane sendromu olan hastalarda idrar NGF/kre oranını kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişler ve bir mediatör olarak NGF' ün üriner sistem hastalıklarının patofizyolojisinde rol aldığını göstermişlerdir (12). NGF'ün mesane inflamasyonu yaratan olaylar ile düzeyinin arttığı bilinmekte iken, Chung ve ark.'ının ratlarda yaptıkları çalışmada intravesikal NGF instilasyonun mesane irritasyonunu artırdığı göstermeleri, Okragyl ve ark. yaptıkları çalışmada intravesikal botulinum A enjeksiyonu kimyasal sistitli ratlarda terapatik etkinliğini göstermeleri bu hipotezi başka açıdan bakarak kuvvetlendirmişlerdir (13). Hayvan çalışmaları ışığında yapılan çok sayıda klinik çalışma sonucunda AAM hastalarında mesane biyopsilerinde NGF ekspresyonunun arttığı, idrar NGF/kre oranının yükseldiği, antimuskarinik tedavi sonrasında idrar NGF/kre oranında azalma meydana geldiği gösterilmiştir (14-16). Çalışmamızda ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında NGF/kre düzeyini incelemek ve hastalık ciddiyeti ile NGF/kre düzeyinin korelasyonu ortaya koymaya çalışılmıştır.

Liu ve ark. aşırı aktif mesane hastalığı olan 303 kadında yaptıkları prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre oranları sırası ile kontrol grubunda 0,07, çalışma grubunda 0,265-2,13 bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır (15). Liu ve ark yaptıkları diğer bir prospektif kontrollü çalışmada ise 40 kontrol olmak üzere toplam 197 idrar örneğini incelemişler kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,041 çalışma grubunda ise 0,39-1,70 olarak saptanmış ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$) (17). Yapmış olduğumuz 26 hastalık kontrol grubunun olduğu toplam 56 hastalık çalışmamızda ise kontrol grubunda ve çalışma grubunda idrar NGF/kre oranının median değerleri sırası ile 0,11 ve 0,27 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0001$). Oktar ve ark. AAM si olan 40 çocuk hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü çalışmalarında yaş aralıkları farklı olsa da sonuçları bizim çalışmamıza benzer olarak kontrol grubunda NGF/kre oranı 0,16 çalışma grubunda 0,53 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$) (22). Liu ve ark. ının bizim çalışmamızdan farklı olarak tüm hastalarına ürodinamik detrusör aşırıaktivite tanısı koymuşlar ve hasta grubunda idrar NGF/kre oranı 0,78 olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.020$) (18).

Literatürdeki çalışmalar AAM hastalarını ıslak ve kuru olarak alt gruplara ayırıp ıslak-AAM hastalarının idrar NGF/kre değerleri kuru-AAM hastalarına kıyasla daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır. Lie ve ark. yaptıkları çalışmada kuru AAM hastalarında idrar NGF/kre oranı $0,39 \pm 0,08$ olarak bulunurken, yaş-AAM hastaların idrar NGF/kre oranı $1,70 \pm 0,26$ olarak

bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu gözlenmiştir (p=0.000) (51). Liu ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise yaş (2,13±3,87) ve kuru (0,265±0,59) AAM hastalarında idrar NGF/kre değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir (p=0,000) (15). Kuo ve ark.'nın AAM'neyide içine alan ve tüm üriner sistem hastalıklarında NGF/kre düzeyini araştıran makalelerinde kuru ve yaş AAM hastalarının (0,31±0,11-1,83±0,74) idrar NGF/kre düzeyleri arasında anlamlı olduğu gösterilmiştir (p=0,012) (23). Bu farkın nedenini ise yaş-AAM inflamasyonun daha ciddi olduğundan ve

yaş-AAM hastalarında ürodinamik DO daha fazla olduğundan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak AAM-kuru ve AAM-yaş hastalarının median NGF/kre oranları (0,27-0,27) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,918). Bunun nedeni olarak AAM yaş ve kuru subgrupları içerisinde homojen sayıda hasta olmaması ve ortalama değerden farklı olarak median değer üzerinden istatistik verilerinin değerlendirilmesi ve kuru-AAM alt grubunda yeterli sayıda hasta olmaması olarak düşünülmüştür.

Tablo 3. NGF/kre duyarlılığı, pozitif öngörü değeri, özgülüğü, negatif öngörü değeri

	Vaka Grubu	AAM Grubu	Duyarlılık	Pozitif Öngörü	Özgüllük	Negatif Öngörü
NGF/Kre (ng/mg Cr)	≤0.13	17	%85.2	%71.9	%65.4	%81.0
	0.13<	9				

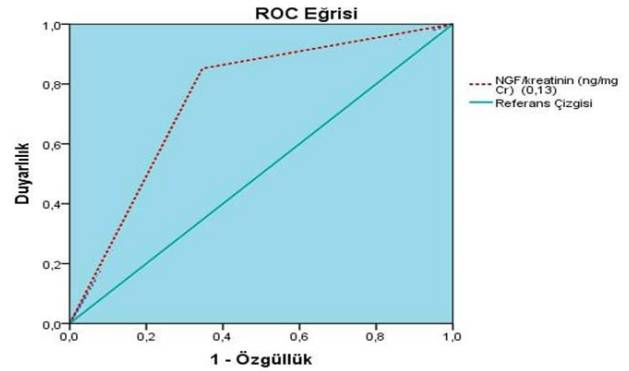
Tablo 4. Kuru ve yaş gruplarının NGF/kreatinin (ng/mg Cr) değerleri

	Kuru n:4	Yaş n:23	P
NGF/kreatinin (ng/mg Cr)	Ort±SS	0,28±0,12	0,42±0,43
	Median (IQR)	0,27 (0,18-0,39)	0,27 (0,16-0,56)

Obezite kadınlarda hem stres inkontinansda hem aşırı aktif mesanede hemde alt üriner sistem semptomlarında bilinen bir risk faktörüdür. BMI arttıkça AAM ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (19). Liu ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hastalar BMI ne göre <20, 20-30, >30 olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Tüm BMI grupları kuru ve yaş AAM hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMI tüm gruplarda NGF/kre düzeyine etki etmediği gösterilmiştir (kontrol p=0.603, kuru p=0.491, yaş p=0.938) (15). Çalışmamızda AAM hastaları BMI'lerine göre 20-30 ve >30 üzeri olmak üzere 2 grubu ayrıldı ve bu iki grup arasında NGF/kre düzeyleri arasında literatür ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.062). Obez hastalarda AAM hastalığının daha fazla görülmesi ancak NGF/kre düzeyinin obezite ile değişmediğinin görülmesi bize obezitenin inflamasyon dışında başka mekanizmalar ile aşırı aktiviteye neden olduğunu düşündürmektedir.

AAM grubu ile kontrol grubunu birbirinden ayırmada NGF/kreatinin oranı için en etkin cut-off değeri 0,12 olarak saptandı. NGF/kreatinin 0,12 ve altı, 0,12 üstü olarak değerlendirildiğinde eğri altı alanı 0,753 (0,617-0,8892) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002). Liu ve ark. yaptıkları çalışmalarında hem NGF hemde NGF/kre oranının eşik değerlerine bakmışlardır. NGF/kre eşik değerini 0.085 olarak kabul ettiklerinde ıslak-AAM hastalarını kontrol grubundan ayırımında %87.7 sensitivite ve %80 spesifisiteye ulaştıklarını göstermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda ise NGF/ kreatinin

cut-off değeri 0,12 kabul edildiğinde sensitivite % 85,2, pozitif öngörü değeri % 71,9, spesifisite % 65,4, negatif öngörü değeri % 81,0 olarak bulunmuş olup diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 1. İdrar NGF/kre (ng/mg kre) (0.13) düzeyinin ROC eğrisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar üriner inkontinansın yaşla beraber arttığını göstermiştir. Aynı zamanda yaş AAM için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (2,20). Swanson ve ark.'ı yaptıkları çalışmada hiçbir inkontinans tipinin yaşla beraber prevalansının değişmediğini göstermişlerdir (21). Liu ve ark. yaptıkları çalışmada ise kontrol grubu ile AAM hasta grubu arasında yaşla beraber NGF düzeyinde arttığını göstermişlerdir ancak kontrol grubundaki hastaların genç olması nedeni ile bu istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşıldığı kanısına varmışlardır. Çünkü NGF/kre düzeyine sadece AAM hasta grubunda

bakıldığında yaşla birlikte değişmediğini göstermişlerdir ($p=0.170$) (15). Oktar ve ark.'nın çocuklarda yaptığı yaş ortalaması 8,1 olan 40 hastalık prospektif kontrollü çalışmada NGF/kre düzeyini AAM hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlardır ($P=0.022$) (22). Bizim çalışmamızda ise Liu ve ark. çalışmasından farklı olarak kontrol grubu dahil edilmeden tüm AAM hastalarının (yaş-kuru) dahil edilerek yapılan istatistiksel analizde NGF/Kre düzeyi 55 yaş altı ve üstü kadınlarda düzeyi anlamlı bulunmamıştır ($p=0,940$). Bu farkın olmaması menopozal dönemin idrar NGF/Kre düzeyini etkilemediğini ve çocuklarda dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında aynı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonlarından bir tanesi kuru AAM grubundaki hasta sayısının az olması, ürodinamik konformasyon olmaması ve semptom skorlarının objektif olarak klasifiye edilememesidir. Ancak semptom skorlarını literatürde yeterince klasifiye eden çalışma sayısı yeterli olmadığıda görülmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak NGF/Kre düzeyinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek çıkması, NGF/kre seviyesinin AAM hastalığında önemli bir tanısal biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Yaş, BMI, yaş-kuru AAM hastalarında NGF/kre düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı ve NGFkre Düzeyinin OAB-V8, ICIQ-SF semptom skorları ile arttığı unutulmamalıdır. Basit, objektif bir belirteç olarak NGF AAM teşhisinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak gelecek vaat etmektedir.

Kaynaklar

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecologicval Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20.
- Jo JK, Lee S, Kim YT, et al. Analysis of the Risk Factors for Overactive Bladder on the Basis of a Survey in the Community. *Korean J Urol* 2012 August; 53(8): 541–6.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
- Comperat E, Reitz A, Delcourt A, et al. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity—a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2006;50:1058–64.
- Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, et al. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2008;53:1245–53.
- Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2010;42:629–35.
- Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004;5:150–6.
- Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Changes in urinary nerve

- growth factor and prostaglandin E(2) in women with overactive bladder after anticholinergics. *Int Urogynecol J* 2012 Jun; 21.
- Ghoniem G, Faruqui N, Elmissiry M, et al. Differential profile analysis of urinary cytokines inpatients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* DOI 10.1007/s00192-011-1401-8.
- Liu HT, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are increased in patients with bladder outlet obstruction with overactive bladder symptoms and reduced after successful medical treatment. *Urology* 2008;72:104–108.
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, et al. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2006;175:2341–4.
- Lowe EM, Anand P, Terenghi G, et al. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1997;79:572–7.
- Chung YC, Fraser MO, Yu Y, Chancellor MB, de GroatWCand Yoshimura N. The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* 2001;165:975.
- Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009;103:1668–72.
- Liu HT, Chen CY, Kuo HC. Urinary nerve growth factor in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2011;107:799–803.
- Dupont MC, Spitsbergen JM, Kim KB, et al. Histological and neurotrophic changes triggered by varying models of bladder inflammation. *J Urol* 2001;166:1111–8.
- Liu HT, Kuo HC. Urinary Nerve Growth Factor Level Could be a Potential Biomarker for Diagnosis of Overactive Bladder. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2270–4.
- Liu HT, Wang YS, Kuo HC - Tzu Chi. Nerve growth factor levels are increased in urine but not urothelium in patients with detrusor overactivity. *Tzu Chi Medical Journal* 2010;22:165–70.
- Chancellor MB, Oefelein MG, Vasavada S. Obesity is associated with a more severe overactive bladder disease state that is effectively treated with once-daily administration of tiroprisium chloride extended release. *Neurourol Urodyn* 2010;29: 551–4
- Coyne KS, Sexton CC, Bell JA, Thompson CL, Dmochowski R, Bavendam T. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn* 2013;32(3):230–7.
- Swanson JG, Kaczorowski J, Skelly J, Finkelstein M. Urinary incontinence: common problem among women over 45. *Can Fam Physician* 2005;51:84–5
- Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y, Erdem S, Seyithanoglu M, Ziyilan O, Kocak H. Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: a promising, noninvasive and objective biomarker. *J Pediatr Urol*. 2013;9(5):617–21.
- Kuo HC, Liu HT, Tyagi P, et al. Urinary nerve growth factor levels in urinary tract diseases with or without frequency urgency symptoms. *LUTS* 2010;2:88–94.

Üriner sitoloji raporlamasında Paris sistemi ne kadar etkin?

How effective the Paris system in urinary cytology reporting?

Ayşegül Aksoy ALTINBOĞA¹, Aydan KILIÇARSLAN¹, Nuran SÜNGÜ¹, Hayriye Tatlı DOĞAN¹, Bahri GÖK², Berrak GÜMÜŞKAYA¹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

² Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz.

Amaç: Üriner Sitoloji Raporlamasında Paris Sistemi (ÜSRPS) patoloj ve ürologların bulunduğu 2 yıllık bir çalışmanın sonucunda 2016 yılında basılı kitap haline getirilmiştir. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomları (YDÜK) saptamayı amaçlayan ve atipik ürotelyal hücre kategorisini detaylı tanımlayan bu raporlama sistemi üriner sistem sitolojisinde uluslararası kabul gören ve yaygın kullanılmaya başlamış bir raporlama sistemidir. Bu çalışmada 2 yıllık bir sürede gerçekleştirilen mesane yıkama sıvılarında bu yeni raporlama sisteminin etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal Ve Metod: 2011-2012 yılları arasında mesane tümörü kuşkusu nedeni ile mesane yıkama sıvısı alınan, ardından mesanedeki şüpheli lezyona transüretral rezeksiyon yapılan 44 olgu bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: ÜSRPS'e göre 18'i (%41) YDÜK-negatif, 4'ü (%9) atipik ürotelyal hücre (AÜH), 12'si (%27) YDÜK-kuşkulu, 10'u (%23) YDÜK olarak sınıflandırıldı.

Mesane biyopsi örnekleri 2016 WHO/ISUP sınıflandırılmasına göre sınıflandırılmasında 9 (%20,5) olgu benign, 10 (%22,7) olgu noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom (noninv-DDÜK), 2 olgu (%4,5) düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN), 8 olgu (%18,2) noninvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom (noninv-YDÜK), 15 olgu (%34,1) invaziv ürotelyal karsinom (İÜK) olarak değerlendirildi.

Tüm olgularda ÜSRPS'nin yüksek dereceli ürotelyal karsinomları yakalama açısından duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğu hesaplandığında sırasıyla; %86,9, %90, %91, %82 ve %86,4 olarak saptandı.

Sonuç: ÜSRPS üriner sitoloji raporlamasında YDÜK saptama açısından duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir raporlama sistemidir. Patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanımı ile ürotelyal karsinomu olan hastaların tanı ve takibine önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Üriner Sitoloji, Ürotelyal Karsinom

Abstract

Background: The Paris System in urinary cytopathology (PRUC) has been published in 2016 as a result of a 2 years study contributed by pathologists and urologists. This system, which aims to detect high grade urothelial carcinoma (HG-UC) and define the atypical urothelial cell category in detail, is now internationally accepted and widely used in urinary system cytology reporting. The purpose of this study is to determine the efficacy of PRUC in bladder washing specimens that are submitted to our department for 2 years duration.

Material and Methods: Among all the bladder washing cases submitted in 2011 and 2012 to Ankara Yıldırım Beyazıt University Atatürk Training and Research Hospital, 44 of them with subsequent transurethral biopsies included in this study.

Results: According to PRUC, 18 (41%) HG-UC negative, 4 (9%) atypical urothelial cell (AUC), 12 (27%) suspicious for HG-UC, 10 (23%) HG-UC cases were detected.

Nine (20.5%) of the bladder biopsies were diagnosed as benign, 10 (22.7%) as non-invasive low grade urothelial carcinoma (noninv LG-UC), 2 (4.5%) as papillary urothelial neoplasia of low malignant potential (PUNLUMP), 8 (18.2%) as non-invasive high grade urothelial carcinoma (noninv HG-UC), and 15 (34.1%) as invasive urothelial carcinoma (IUC).

When the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were calculated, the results were as follows; 86.9%, 90%, 91%, 82%, and 86.4%, accordingly.

Conclusions: PRUC is a highly sensitive and specific reporting system of urinary cytology for detecting HG-UC. Integrating this system to daily practice is highly beneficial for the urothelial carcinoma patients' diagnosis and follow-up.

Keywords: Urinary Cytology, Urothelial Carcinoma

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ayşegül Aksoy ALTINBOĞA

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, 06800, Bilkent, Ankara

Tel: +90 (312) 291 25 25

E-mail: aysegulaksoy@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Üriner sitolojisi ürotelyal karsinomaların takibinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Hematüri, işeme semptomları varlığında ve ürotelyal malignite kuşkusu nedeniyle yapılan incelemelerde kullanılsa da üriner sitoloji özellikle ürotelyal tümörlerin rekürrenslerinin takibinde kritik öneme sahiptir (1)

Üriner sitolojinin invazyon, metastaz ve daha agresif bir klinik gidiş potansiyeline sahip yüksek dereceli ürotelyal tümörleri ve karsinoma insutu'yu saptamada doğruluk oranı yüksektir (2, 3)

Ürotelyal karsinomalarda patolojik olarak riske dayalı prognostik kategoriler yüksek ve düşük riskli olmak üzere iyi bilinmektedir. Ancak geçmiş yıllarda üriner sitolojinin raporlanmasında ortak bir terminoloji olmaması nedeniyle, farklı merkezlerde klinisyenlere doğru mesajın iletilmesinde sorunlar yaşanabilecek kompleks, farklı raporlama yöntemleri kullanılmıştır.

2013 yılında Paris'te düzenlenen Uluslararası Sitoloji Akademisi Kongresinde, 'Üriner Sitoloji Raporlamasına Paris Sistemi' (ÜSRPS) düşüncesi oluşmuştur. Burada Paris Sistemi Çalışma grubu oluşturulmuş, uluslararası sitopatoloji ve üroloji topluluklarının da katkılarının verildiği 2 yıllık bir süre sonunda çalışma sonlandırılmıştır. Üriner sitoloji raporlarını standardize etmeyi amaçlayan 'Üriner Sitoloji Raporlamasında Paris Sistemi' kitabı 2015 Aralık'ta basılı hale getirilmiştir.

Biz bu çalışmada sistoskopi ile alınan mesane yıkama sıvısı sitoloji örneklerini ÜSRPS'e göre tekrar değerlendirip, sitoloji sonuçlarını histopatolojik sonuçlar ile kıyaslayarak, ÜSRPS'nin yüksek dereceli ürotelyal karsinomları yakalamadaki değerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

2011-2012 yılları arasında ürotelyal tümör kuşkusu nedeniyle sistoskopi planlanan ve sistoskopi sırasında önce mesane yıkama sıvısı alınan, sonra şüpheli lezyondan transüretal rezeksiyon (TUR) yapılan olgular bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan 44 hastanın %43'ünü daha önce ürotelyal tümör nedeniyle takipte olan hastalar oluştururken, %56 sini ilk defa ürotelyal neoplazi şüphesi nedeniyle incelenmekteydi.

Hastaların sistoskopisi 21 F rijid sistoskopi transüretal yerleştirilmesi ile gerçekleştirildi. Mesane yıkama sıvısı toplanması için 50 ml % 0,9'luk izotonik solüsyon kullanıldı. Sitoloji örneği toplanmasından sonra 26 F rezektoskop transüretal yol ile mesane içine yerleştirildi ve tümör şüphesi olan lezyon transüretal rezeksiyon ile çıkartıldı. Tümör kuşkulu lezyonun uzaklaştırılmasından sonra rezeke edilen alanın tabanına TUR yapıldı ve derin kas dokusu örneği alındı. Sitoloji laboratuvarında mesane yıkama örnekleri 1800 rpm de 6 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüpün 1/3 altında oluşan çökelti sitolojik yaymaların hazırlanmasında kullanıldı. Tüm yaymalar

May-Grünwald-Giemza (MGG) ile boyandı. Bu şekilde boyanmış yaymalar arşivden çıkarılarak sitopatolog (Ayşegül Aksoy Altınboğa) tarafından yeniden değerlendirildi ve ÜSRPS'e göre sınıflandırıldı. ÜSRPS'e göre ürotelyal hücrelerde nükleus-sitoplazma oranı, nükleer hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği, düzensiz kümelenmiş kaba kromatin varlığı araştırıldı. İncelenen nükleer kriterlere göre olgular Paris sistemindeki tanı kategorilerinden (Tablo 1) birine yerleştirildi. Daha sonra olgular 4 ayrı kategoriye (yüksek dereceli ürotelyal karsinoma için negatif (YDÜK-negatif), atipik ürotelyal hücreler (AÜH), yüksek dereceli ürotelyal karsinoma için kuşkulu (YDÜK-kuşkulu), yüksek dereceli ürotelyal karsinoma (YDÜK)) ayrıldı. Olguların ÜSRPS tanıları nihai patoloji tanıları ile karşılaştırıldı.

Tablo 1. Üriner Sitoloji Raporlamasında Paris Sisteminin (ÜSRPS) tanısal kategorileri

1-Nondiagnostik/yetersiz
2-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Negatif (YDÜK-negatif)
3- Atipik Ürotelyal Hücre
4-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom-Kuşkulu (YDÜK-kuşkulu)
5-Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinom
6-Düşük Dereceli Ürotelyal Neoplazi
7-Diğer

Bulgular

Olguların 3'ü (%7) kadın, 41'i (%93) erkekti. Olgularda ortalama yaş 71,2 (29-94 arası) olarak saptandı.

ÜSRPS'e göre mesane yıkama sıvıları değerlendirildiğinde 18'i (%41) YDÜK-negatif, 4'ü (%9) AÜH, 12'si (%27) YDÜK-kuşkulu, 10'u (%23) YDÜK olarak sınıflandırıldı (Tablo 2).

Mesane biyopsi örnekleri 2016 WHO/ISUP klasifikasyon sistemine göre sınıflandı. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 9 (%20,5) olgu benign, 10 (%22,7) olgu noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom (noninv-DDÜK), 2 olgu (%4,5) düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN), 8 olgu (%18,2) noninvaziv yüksek dereceli ürotelyal karsinom (noninv-YDÜK), 15 olgu (%34,1) invaziv ürotelyal karsinom (IÜK) olarak değerlendirildi. ÜSRPS 'nin ve bu çalışmanın amacına uygun olması amacıyla histopatolojik tanıları üç ana gruba ayrıldı: benign, yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) (invaziv ve noninvaziv YDÜK) ve düşük dereceli ürotelyal neoplazi (DDÜN) (DMPÜN ve noninv-DDÜK).

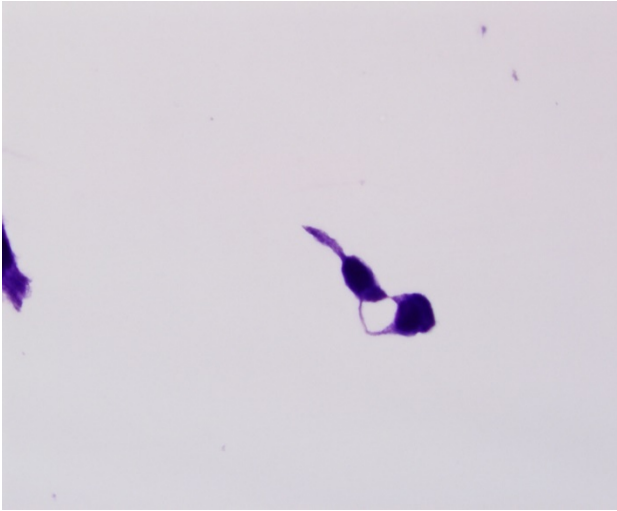
ÜSRPS'e göre YDÜK-negatif değerlendirilen 18 olgunun histopatolojik değerlendirilmesinde 7'si benign, 7'si DDÜN, 3'ü YDÜK olarak saptandı (Tablo 2). YDÜK açısından yanlış negatif oranı %17 saptandı. Bu 3 olgunun

tekrar değerlendirmesinde 2'sine çok az sayıda (5'ten az) kondanse kromatinli, nükleus-sitoplazma oranı 0.5 olan dejenere atipik hücrenin varlığı gözlemlendi (Resim 1). Bir olguda ise tekrar değerlendirmede atipik hücre izlenmedi. AÜH grubundaki 4 olgunun histopatolojik tanısında YDÜK gözlenmezken, 2'si benign (Resim 2A), 2'si DDÜN (Resim 2B) olarak saptandı.

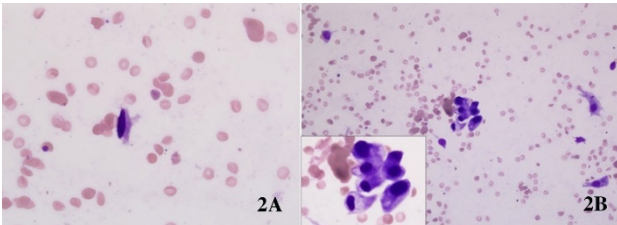
YDÜK-kuşkulu 12 olgunun histopatolojik değerlendirilmesinde ise 11 olgu YDÜK (%92) (Resim 3), 1 olgu DDÜN gözlemlendi.

10 olgunun yer aldığı YDÜK grubunun histopatolojik değerlendirilmesinde ise 9 olgu YDÜK (Resim 4) (%90), 1 olgu DDÜN olarak bulundu.

Tüm olgularda ÜSRPS'nin duyarlılığı, özgülüğü, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluğu hesaplandığında sırasıyla; %86,9, %90, %91, %82 ve %86,4 olarak saptandı.



Şekil 1. YDÜK açısından yanlış negatif olgulardan biri: DDÜN tanısı ile takipte olan 64 yaşında erkek hastanın kontrol sistoskopi sırasında alınan mesane yıkama sıvısı örneği: nükleusları hiperkromatik, sitoplazmaları oldukça dens görünümde 2 atipik hücrede, dejenerasyon ve kondansasyon nedeniyle nükleer detay (kromatin detayı ve nükleer kontürler) net değerlendirilememektedir. (MGGX400)



Şekil 2A. Daha önce DDÜN tanısı ile takipte olan 75 yaşında erkek hastanın rutin takiplerinde yapılan sistoskopi sırasında alınan mesane yıkama sıvısı örneği: Yaymada nükleus-sitoplazma oranı 0.5'e kadar artmış, sitoplazması bir miktar dejenere, hiperkromatik nükleuslu tek bir atipik hücre izlenmektedir. Sitolojik olarak AÜH olarak değerlendirilen olgunun mesanedeki şüpheli lezyonundan alınan biyopside tümör saptanmamıştır. Daha sonraki 3 yıl içerisinde kontrol sistoskopilerinde lezyon gözlenmemiş ve alınan mesane yıkama sıvısı örnekleri YDÜK-negatif olarak raporlanmıştır. (MGGX400)

Şekil 2B. Daha önce DDÜN tanısı ile takipte olan 63 yaşında erkek hastanın kontrol sistoskopi sırasında alınan mesane yıkama sıvısı örneği: komşuluğundaki benign ürotelyal hücrelere kıyasla daha hiperkromatik-kondanse nükleuslu, ancak nükleus sitoplazma oranında belirgin artış gözlenmeyen az sayıda atipik hücre gözlenmektedir. Sitolojik olarak AÜH olarak değerlendirilen olgunun histopatolojik incelemesinde DDÜK saptandı. (MGGX400, iç resim: MGGX1000)

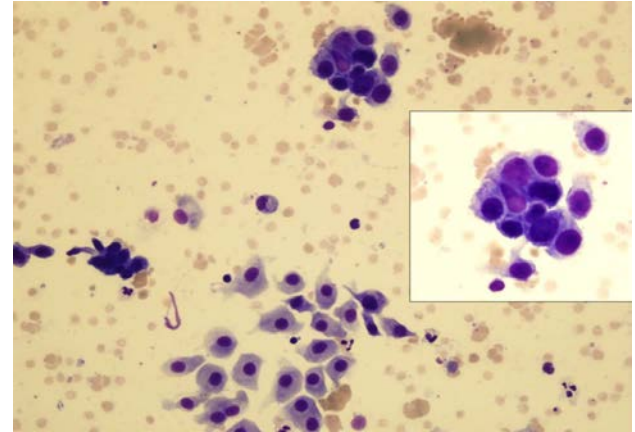
Tablo 2. ÜSRPS'e göre sınıflanan üriner sitoloji örneklerinin histopatolojik karşılıkları

Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı			
	Benign	DDÜN	YDÜK	YDÜK için PBD
YDÜK-Negatif (n:18)	7	8*	3	%17
Atipik Ürotelyal Hücre (n:4)	2	2**	0	0
YDÜK-Kuşkusu (n:12)	0	1	11	%92
YDÜK (n:10)	0	1	9	%90

DDÜN: Düşük dereceli ürotelyal neoplazi PBD: Pozitif belirleyici değer YDÜK: Yüksek dereceli Ürotelyal Karsinom

*7 noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom, 1 düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi

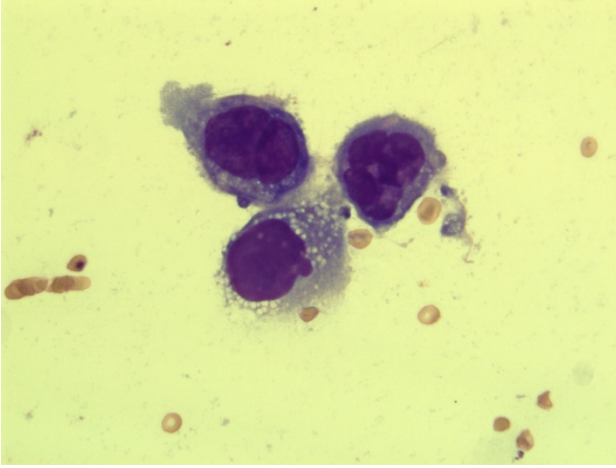
**1 noninvaziv düşük dereceli ürotelyal karsinom, 1 düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi



Şekil 3. YDÜK tanısı ile takipte olan 63 yaşında erkek hastanın kontrol sistoskopi sırasında alınan mesane yıkama sıvısı örneği: Resmin alt yarısında izlenen benign ürotelyal hücrelerle kıyaslandığında nükleusu hiperkromatik görünümde, nükleus sitoplazma oranı artmış, kromatini kaba, nükleer kontürleri nispeten düzgün görünümde atipik ürotelyal hücrelerden oluşan bir grup izlenmektedir. Sitolojik olarak kuşkulu-YDÜK olarak değerlendirilen olgunun histopatolojik incelemesinde noninvaziv-YDÜK saptandı. (MGGX400, iç resim: MGGX1000)

Tartışma

Dünyada kanser sıklığında 7. sırada yer alan ürotelyal kanserlerde tümör derecelendirmesi, tümör progresyonu ve mortalite açısından tümör evrelemesinden daha belirleyicidir. Yüksek dereceli ürotelyal kanserlerin prognoz ve davranışları, düşük dereceli ürotelyal kanserlerden oldukça farklıdır. Lokal nüks gösterme eğiliminde olan düşük dereceli kanserlerin aksine, yüksek dereceli kanserler invazyon yapma kapasitesine ve kötü prognoza sahiptir (4).



Şekil 4. Daha önce tanısı olmayan, hematüri şikayeti ile başvuran hastanın mesane yıkama sıvısında izlenen çok sayıda atipik hücreden bazıları: nükleus sitoplazma oranı artmış, belirgin nükleer kontür bozukluğu, nükleer hiperkromazi, kaba kromatine sahip hücreler izlenmektedir. Benzer özellikte 10'dan fazla atipik hücre izlenen ve sitolojik olarak YDÜK olarak değerlendirilen olgunun histopatolojik incelemesinde invaziv-YDÜK saptandı. (MGGX1000)

Üriner sitoloji idrar sitolojisi ve mesane, üreter, üretra yıkama sıvılarından oluşmaktadır. Üriner sitolojinin düşük ve yüksek dereceli ürotelyal tümörleri saptamada özgülüğü (%90) oldukça yüksektir (5). Duyarlılığı ise yüksek dereceli lezyonlar için yüksek iken (%60-%84), düşük dereceli lezyonlarda düşüktür (%16) (5, 6).

2004 yılında Papanicolaou Sitopatoloji Topluluğu tarafından negatif, atipik ürotelyal hücreler ve pozitif kategorilerinden oluşan tanısal şemanın, üriner sitoloji raporlamasında kullanılması önerilmiştir (7). Atipik ürotelyal hücre kategorisinin de benign veya neoplastik lehine olmak üzere ek bir yorum halinde belirtilebileceği vurgulanmıştır. Ancak atipik ürotelyal hücre için diagnostik kriterlerin kesin olmaması nedeniyle, bu sınıflama sistemi kullanımı sonrası merkezler arasında atipi kullanım oranında oldukça değişkenlik gözlenmiştir (8-10).

Uluslararası eksperlerin yer aldığı 2 yıllık bir çalışma sonunda ÜSRPS oluşturulmuştur. Aralık 2015'te basılı kitap haline gelmiştir. Yedi ayrı tanı kategorisi bulunan Paris Sisteminin esas amacı, standardize edilmiş kriterler, terminoloji ve raporlama kullanarak YDÜK olgularını saptamak olarak belirlenmiştir (1). Bu tanı kategorileri yetersiz, YDÜK-negatif, atipik ürotelyal hücre, YDÜK-kuşkulu, YDÜK, düşük dereceli ürotelyal neoplazi ve diğer (primer sekonder maligniteler ve belirlenmeyen lezyonlar) başlıklarından oluşmaktadır.

Mevcut çalışmada YDÜK-negatif kategorisi, tüm olguların %41'ini oluşturmaktadır. Bu gruptaki 18 olgunun 3'ünde (%17) histopatolojik incelemede YDÜK saptanmıştır. Mevcut çalışmada saptanan %17'lik yanlış negatif tanı oranı, daha önce yanlış negatif sitolojilerin nedeninin araştırıldığı bir başka çalışma ile benzerdir (11). Histopatolojik olarak YDÜK tanısı konmuş olgularda ÜSRPS'nin

risk derecelendirmesine katkısının araştırıldığı bir çalışmada da yanlış negatiflik nedenleri incelenmiştir. Bu çalışmada malign hücre içeren dejenere örneklerde, kondanse piknotik nükleusun ve/veya vakuoler sitoplazmanın varlığının, nükleus sitoplazma oranını değiştirerek, ÜSRPS'e göre bu hücreleri YDÜK kategorisine yerleştirmeyi zorlaştırdığı belirtilmiştir (12). Mevcut çalışmadaki bu 3 olgunun tekrar değerlendirmesinde iki olguda kondanse kromatinli, nükleus-sitoplazma oranı artmış dejenere az sayıda hücre gözlenmiştir. Apoptoza giden ve sitolojide dejenere olarak izlenen söz konusu malign hücreler, üriner sitoloji yaymalarında YDÜK tanımayı güçleştiren tuzaklardan biridir.

Üriner sitolojide YDÜK için yanlış negatiflik sebeplerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, yanlış negatif olgularını önlenabilir ve önlenemez olarak ikiye ayırmışlardır. Bu ayırımı yaptıklarında %36,8 olguda YDÜK için yanlış negatif olasılığının önlenemeyeceğini bulmuşlardır. Olguların %63,1 oranında ise yanlış negatif olasılığının önlenilebileceğini saptamışlardır. Bu grupta, atipik epitelyal hücrelerin çok az olmasının, atipik epitelyal hücrelerin kan, debris veya inflamasyon ile örtülmesinin, sitolojik örneğin iyi korunmamış olmasının ve değerlendirme hatasının bu yanlış negatifliğe neden olduğu saptanmıştır (11).

ÜSRPS'inin etkinliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Cowan ve arkadaşları YDÜK tanısı mevcut olan 112 olgunun 1 yıl içerisindeki sitoloji örneklerinin ÜSRPS'e göre tekrar değerlendirmiş ve sınıflamıştır. Bu çalışmada, 'önemi belirsiz atipik ürotelyal hücre' ve 'yüksek dereceli ürotelyal karsinom dışlanamayan atipik ürotelyal hücreleri' içeren ara grupta yer alan olguların %40'ı, bu raporlama sistemi ile daha yüksek risk grubunda (YDÜK-kuşkusu ve YDÜK) bir kategoride sınıflandırılmıştır (12). Bir başka çalışmada ise AÜH tanısının ÜSRPS kullanımı ile azaldığı ve biyopside YDÜK varlığı ile daha fazla ilişkili olduğu belirtilmiştir (13).

Mevcut çalışmada AÜH kategorisinde yer alan olguların hiçbirinin histopatolojik tanısında YDÜK saptanmamıştır. Ancak bu kategoride yer alan olgu sayısının azlığı nedeniyle, bu bilgi kesin yorum yapmaya uygun değildir. Daha fazla olgu sayısının yer aldığı çalışma ile atipik ürotelyal hücre ve YDÜK ilişkisinin araştırılması gereklidir.

Wang ve arkadaşlarını atipi kategorisinin YDÜK belirleme ilişkisinin, ÜSRPS kullanımı öncesi ve sonrasında farkını araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada da ÜSRPS'e göre AÜH kategorisindeki olgularda, ÜSRPS kullanımı öncesine göre daha fazla YDÜK ile ilişki saptamışlardır. Aynı zamanda ÜSRPS öncesinde YDÜK-negatif kategorisi ile AÜK arasında YDÜK belirleme açısından belirgin bir fark gözlenmez iken, ÜSRPS kullanımı ile bu iki kategori arasındaki YDÜK'ü öngörme açısından fark belirginleşmiştir (14).

YDÜK açısından pozitif bir üriner sitoloji oldukça önemli-

dir. Sistoskopi ve biyopsi bulguları negatif iken, flat ürotelyal karsinoma insitu nedeniyle idrarda malign hücrelerin görüldüğü, birkaç ay sonra görünür hale gelen lezyondan biyopsi ile tanının konfirme edildiği durum nadir değildir. Radikal nefrektomi sonrası pozitif üriner sitolojinin belirleyici değerinin araştırıldığı bir çalışmada, pozitif üriner sitolojisi olan grubun, negatif üriner sitolojisi olan gruba kıyasla daha erken tümör rekürensisi sergiledikleri saptanmıştır (15).

Mevcut çalışmada ÜSRPS'de YDÜK ile ilişkisi en güçlü iki grup olan YDÜK-pozitif, YDÜK- kuşkulu kategorilerinde yüksek dereceli ürotelyal karsinom saptama oranı oldukça yüksektir.

ÜSRPS'de iyi gelişmiş fibrovasküler korlar etrafında papiller yapılar oluşturan ürotelyal hücrelerin gözlenmesi durumunda düşük dereceli ürotelyal neoplazi tanısının konulabileceği, ancak bu tanının YDÜK-negatif kategorisi altında raporlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, düşük dereceli ürotelyal lezyonları saptamada üriner sitolojinin başarısız olduğunu gösterir şekilde, DDÜN grubunda yer alan 12 olgudan sadece birinde düşük dereceli ürotelyal neoplazi kuşkusu oluşmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumlu niteliktedir (6, 16, 17). Bu da üriner sitolojinin yüksek riskli YDÜK'ları saptamaya odaklanmasını amaçlayan ÜSRPS'i destekleyen bir bulgudur.

Mevcut çalışmada yüksek dereceli ürotelyal karsinomları saptamayı amaçlayan ÜSRPS'nin üriner sitolojideki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada yeni kullanılmaya başlanan ÜSRPS'nin rutin sitoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmasını destekler şekilde duyarlılık ve özgüllük oldukça yüksek (%86,9, %90) saptanmıştır. Ancak mevcut çalışmada özellikle atipik ürotelyal hücre kategorisindeki vaka sayısının azlığı nedeniyle, bu araştırmanın daha geniş vaka serileri ile tekrarlanması önerilir.

Kaynaklar

1. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. First ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
2. Xylinas E, Kluth LA, Rieken M, Karakiewicz PI, Lotan Y, Shariat SF. Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Oncol*. 2014;32(3):222-9.
3. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33(2):66 e25-31.
4. Gupta M, VandenBussche CJ, Bivalacqua TJ. Urinary cytology and the Paris system for reporting urinary cytology: Implications for urological management. *Cytopathology*. 2018;29(4):368-70.
5. Jones J. Non-muscle invasive cancers (Ta,T1, CIS). In: Scott MA KL, Novick A C, Partin A W, Peters CA, Ramchandani P, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 2205-22.
6. Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, Tetu B, Bois R, Bedard G, et al. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during followup for bladder tumors. *J Urol*. 1997;157(5):1660-4.
7. Layfield LJ, Elsheikh TM, Fili A, Nayar R, Shidham V, Papanicolaou

Society of Cytopathology. Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting : the Papanicolaou Society of Cytopathology Practice Guidelines Task Force. *Diagn Cytopathol*. 2004;30(1):24-30.

8. Bostwick DG, Hossain D. Does subdivision of the "atypical" urine cytology increase predictive accuracy for urothelial carcinoma? *Diagn Cytopathol*. 2014;42(12):1034-44.
9. Bhatia A, Dey P, Kakkar N, Srinivasan R, Nijhawan R. Malignant atypical cell in urine cytology: a diagnostic dilemma. *Cytojournal*. 2006;3:28.
10. Muus Ubago J, Mehta V, Wojcik EM, Barkan GA. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(7):387-91.
11. Lee PJ, Owens CL, Lithgow MY, Jiang Z, Fischer AH. Causes of false-negative for high-grade urothelial carcinoma in urine cytology. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(12):994-9.
12. Cowan ML, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma following application of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(6):427-34.
13. Hassan M, Solanki S, Kassouf W, Kanber Y, Caglar D, Auger M, et al. Impact of Implementing the Paris System for Reporting Urine Cytology in the Performance of Urine Cytology: A Correlative Study of 124 Cases. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(3):384-90.
14. Wang Y, Auger M, Kanber Y, Caglar D, Brimo F. Implementing The Paris System for Reporting Urinary Cytology results in a decrease in the rate of the "atypical" category and an increase in its prediction of subsequent high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(3):207-14.
15. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Shirotage S, Kobayashi H, et al. The predictive value of positive urine cytology for outcomes following radical nephroureterectomy in patients with primary upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Urol Oncol*. 2014;32(1):48 e19-26.
16. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DF, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol*. 2016;60(3):185-97.
17. McCroskey Z, Pambuccian SE, Kleithers S, Antic T, Cohen MB, Barkan GA, et al. Accuracy and interobserver variability of the cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytology specimens. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(6):902-8.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması

To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration

Müslüm TOPTAN¹ , Ahmet SATICI² , Ayhan SAĞLIK¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Özel Ataköy Göz Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonun etkinliğinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ranibizumab tedavisi öncesi ve sonrası her kontrolde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü ve detaylı oftalmolojik muayene yapılmıştır. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve fundus florescein anjiyografi çekimleri yapılmıştır. Daha sonra fundus florescein anjiyografi çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Tedavi şeması olarak ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra en az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, fundus florescein anjiyografide orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda koroid neovaskülarizasyonu aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Hastalar her ay kontrole çağırılmıştır. Tedavi sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, ranibizumab enjeksiyon sayısı araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 72.0±7.13 (56-84) idi. Olguların % 53 ü kadın, % 47 si erkek idi. Ortalama takip süresi 16.81±7.34 (12-30) ay idi. Hastaların fundus florescein anjiyografide bulgularına göre 60 gözün 32 (% 53) sinde gizli tip, 20 (% 33) sinde baskın klasik tip ve 8 (% 13) inde minimal klasik tip koroid neovaskülarizasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama logMAR değerleri 0.67±0.29 iken tedavi sonrası 12. ayda 0.59±0.30 olarak saptanmıştır. Gözlerin % 83 ünde görmenin aynı kaldığı veya arttığı saptanmıştır. 3 logMAR sırası ve üzeri kazanımı olan 10 (% 16,6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26,6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11,6) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 3 (% 5) hasta olduğu saptanmıştır. Ranibizumab uygulanan gözlerde görme keskinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (p < 0.01). Lezyon tipine göre gruplar arasında görme artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p > 0.05). Takip süresi boyunca ortalama 4.54±1.32 intravitreal ranibizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GIB değerlerinin 40 mmHg'nin üzerinde olduğu saptanmış olup bir hastada akut açı kapanması glokomu, 2 gözde üveitik reaksiyon görülmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır.

Sonuç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun yaş tipinde intravitreal ranibizumab enjeksiyonu ile görme keskinliği artmıştır. Sabit uygulama aralığından farklı olarak hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanması maliyet bakımından daha yararlı olacaktır. Gerekliğinde tekrarlanan ranibizumab enjeksiyonu her ay uygulananlara göre ilaca ve enjeksiyona bağlı yan etkileri azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ranibizumab, Maküla dejenerasyonu, Neovaskülarizasyon.

Abstract

Background: To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab injection in wet type age-related macular degeneration.

Material and Methods: Sixty eyes of 60 patients treated with intravitreal ranibizumab injection for wet type age-related macular degeneration that were followed up for at least 12 months were evaluated retrospectively between June 2009 with June 2011 in Harran University Medical School Ophthalmology Department. Before and after ranibizumab treatment, in each control, measurement of best-corrected visual acuity and detailed ophthalmological examination were done to patients. Before treatment, color fundus photographs and fundus fluorescein angiography of patients were performed. Later, fundus fluorescein angiography was realized once in 2 months bimonths. First three months all patients were treated with intravitreal ranibizumab monthly in the treatment protocol. After the third month, chorioidal neovascularization was regarded as active on the phenamens with at least on Snellen line decrease in visual acuity, intraretinal or preretinal hemorrhage, moderate or increased leakage of fundus fluorescein angiography, and the treatment was repeated. Patients were called up to control every month. After treatment, best-corrected visual acuity, ranibizumab injection number was investigated.

Results: Thirty-two patients were female (53 %) and 28 (47 %) were male. Mean age was 72.0±7.13 (56-84) years. The mean follow-up period was 16.81±7.34 (12-30) months. According to fundus fluorescein angiography findings of patients out of 60 eyes 32 (53 %) of them were determined as occult type, 20 (33 %) of them were determined as predominantly classic type and 8 (13 %) of them were determined as minimally classic type chorioidal neovascularization. While the average rates of logMAR were 0.67±0.29 before the treatment, on the 12th month after the treatment they were 0.59±0.30. On the 83 % of the eyes, the visual acuity was determined as the same or increased. It was determined that there were 10 (16.6 %) patients with 3 logMAR sequens and over acquisition, 16 (26.6 %) patients with a less acquisition of 3 sequences, 7 (11.6 %) patients with a less loss of 3 sequences, 3 (5 %) patients with a more loss of 3 sequences. The mean best-corrected visual acuity was significantly improved (p < 0.01) in all eyes with treatment ranibizumab but there was no statistical difference between the subgroups (p > 0.05). During follow-up period, about 4.54±1.32 intravitreal ranibizumab injection was performed. The first day after injection in both eyes intraocular pressure values were determined over 40 mmHg and acute angle-closure glaucoma in a patient and reaction was observed uveitis in both eyes. None of the patients with systemic side effects were seen.

Conclusion: Intravitreal ranibizumab injection was effective in increasing significantly in patients with wet type age-related macular degeneration. Unlike a fixed range of toolkid, a treatment according to the findings of activation of the disease will be more useful in terms of costs. Considering the ones applied every month, ranibizumab injection repeated as needed will reduce the side effects of drug and injection.

Keywords: Intravitreal ranibizumab, Macular degeneration, Neovascularization.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Müslüm TOPTAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü 63300 Halilîye Şanlıurfa

Tel: +90 (414) 344 5906

E-mail: muslum.toptan@hotmail.com.tr

Geliş tarihi / Received: 14.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) günümüzde gelişmiş ülkelerde yaşam süresinin uzamasıyla 65 yaş üzeri körlük nedenleri arasında ilk sıraya yükselmiştir (1,2). YBMD kuru ve yaş tip olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Kuru tip YBMD, drusen ve retina pigment epiteli (RPE) değişiklikleri ile karakterizedir. Kuru tip, YBMD li olguların %90'ını oluşturmaya karşın YBMD ye bağlı körlüklerin %15'inden sorumludur. Yaş tip YBMD de retina altında yeni damar oluşumları meydana gelmekte ve çoğu hastada görme seviyesi 1-2 yıl gibi kısa bir zaman içerisinde %10 un altına düşmektedir. Yaş tip YBMD, YBMD lilerin %10 unu oluşturmaya karşın YBMD ye bağlı yasal körlüklerin %85 inden sorumludur (2,3,4,5).

Yaşlı nüfusunu etkileyen, yaşam kalitesini de düşüren yaş tip YBMD de son yıllarda antianjiyogenik tedavi, tedavi modaliteleri arasında ilk sırayı almıştır. Koroidal Neovaskülarizasyon (KNV) ların tedavisinde normal retinayı etkilemeyen anormal damarların hedef alındığı bu yöntem başarılı sonuçlar vermektedir (6,7).

KNV patogeneğinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anahtar rol oynadığı bildirilmiştir. VEGF, endotel hücre proliferasyonu tetikleyen, damar geçirgenliğini arttıran ve patolojik damar gelişimi sürecinde görev alan bir moleküldür (8). Tedavide VEGF inhibisyonu üzerinde durulmuştur. Anti-VEGF ajanlardan ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) rekombinan olarak üretilen insanlaştırılmış fare monoklonal antikor fragmanıdır. Molekül büyüklüğü nedeniyle retinaya veya subretinal boşluğa geçişi zor olan VEGF e karşı monoklonal antikorun antijen bağlayan kısmının pepsin ayırma yöntemiyle ayrılması sonucu oluşmuş, 48 kD büyüklüğünde Fab fragmanıdır. VEGF A nın tüm izoformlarını ve yıkım ürünlerini nötralize eden bir antikordur. Fc kısmı olmadığı için kompleman reseptörüne bağlanmayacağı ve sonuç olarak kompleman aracılıklı immün yanıtların oluşmayacağı düşünülmektedir. VEGF e ilgisi bevacizumaba göre 5-10 kat daha fazla olan ranibizumab 2-4 gün olan yarı ömrü nedeniyle sistemik açıdan güvenilir olup, yaş tip YBMD tedavisi için Haziran 2006 da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (9,10).

Çalışmamızda yaş tip YBMD de intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Haziran 2009 ile Haziran 2011 tarihleri arasında yaş tip YBMD tanısıyla intravitreal ranibizumab uygulanan ve en az 12 ay izlenen 60 hastanın 60 gözü retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza 50 yaş ve üzeri yaş tip YBMD si olan ve görme keskinliğini etkileyebilecek başka bir göz hastalığı bulunmayan, aydınlatılmış onam formunu anlayıp- imzalayan hastalar alınmıştır. Tedavi öncesi hastalardan

detaylı anemnez alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı açısından sorgulanmıştır. Oküler anamnezde katarakt cerrahisi, üveit ve glokom açısından irdelenmiştir. Hastaların ilk başvurusunda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopi ve oftalmoskopiye içeren rutin oftalmolojik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

Hastalara ilk 3 ay, ayda bir kez ranibizumab (Lucentis, Novartis, İsviçre) intravitreal olarak uygulanmıştır. 3. aydan sonra hastaların EİDGK ve FFA sonuçlarına göre enjeksiyon tekrarına karar verilmiştir. Ranibizumab enjeksiyon sayısı, takip süresi, tedavi sonrası kontrollerde EİDGK ve lezyon tipi araştırılmıştır. Olguların tedavi öncesi ve sonrası muayenelerinde Snellen eşeli ile ölçülen EİDGK istatistiksel değerlendirme için logMAR eşdeğerine çevrilmiştir. Hastaların tedavi sonrası 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve daha sonra ayda bir olmak üzere rutin göz muayeneleri gerçekleştirilerek tedaviye cevapları değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hastaların renkli fundus fotoğrafları ve FFA (Canon 60'i, Japon) çekimleri yapılmıştır. Daha sonra FFA çekimleri 2 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Olgular FFA bulgularına göre baskın klasik, minimal klasik ve gizli KNV şeklinde gruplandırılmıştır. GİB ölçümleri Nonkontakt tonometre (Canon TX-F, Japan) ile gerçekleştirilmiştir.

Daha önce göz içi cerrahi girişim geçirmiş olan, FDT veya intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanmış olan, glokoma olan, kronik böbrek yetmezliği olan, kanama diyatezi bulunan, şiddetli kalp hastalığı, anstabil anjina, akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüs öyküsü olan olgular çalışma kapsamı dışında tutulmuşlardır.

Ranibizumab ın 0.05 ml lik formu kullanılmıştır. Proparokain hidroklorür (Alcaine %0.5, Alcon) ile topikal anestezi sağlandıktan sonra % 10 luk povidon-iyodin ile göz çevresi cilt temizliği yapılmıştır. Steril örtü örtülerek blefarosta yerleştirilmiştir. Daha sonra %5 lik povidon-iyodin ile kir-pikler ve konjonktiva yıkanmıştır. Enjeksiyonlar psödo-fakik gözlere limbustan 3 mm, fakik gözlere limbustan 4 mm uzaklıktan alt temporal kadrandan yapılmıştır. İğne çıkarılırken pamuk uçlu aplikatör ile enjeksiyon bölgesi desteklenmiştir.

Hastalardan enjeksiyon sonrası bir hafta moksifloksasini (Vigamox %5, Alcon) günde 4 kez bir damla kullanmaları istenmiştir. Enjeksiyon sonrası, 1. gün ve 1. hafta kontrole çağrılmıştır. Ayrıca ağrı ya da görme azalması durumunda hemen kontrole gelmeleri istenmiştir.

Hastalar tedavi sonrası görme keskinliğindeki değişime göre; 1 Snellen sırası veya daha fazla artan, görme keskinliği değişmeyen, 1 Snellen sırası veya daha fazla azalan şekilde derecelendirilmiştir. Görme seviyesinin arttığı ya da korunduğu gözlerde görme stabilizasyonun sağlandığı, görme seviyesinin azaldığı gözlerde ise stabilizasyonun gerçekleşmediği şeklinde değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası FFA sonuçları sızıntı minimal (tedavi öncesi sızıntının < % 50), orta derecede (tedavi öncesi

sızıntının > % 50) ve artmış sızıntı (tedavi öncesi ile aynı ya da daha fazla) olarak sınıflandırılmıştır. En az bir Snellen sırası görme azalması olan, intraretinal veya preretinal hemorajisi bulunan, FFA da orta derece veya artmış sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır. Görme stabilize olduğunda ve/veya herhangi bir eksüdasyon bulgusu görülmediğinde tedavi tekrarlanmamıştır. İkinci yılda lezyon stabilize olduğunda kontrollerin arası 2 aya çıkarılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 16.0 paket programına kaydedilmiştir. Ortalama, ortanca, yüzde ve standart sapma değerlerinin tablo ve grafiklerle gösterimleri yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis varyans analizi, Non-parametrik Freidman testi kullanılmıştır. 0.05 ten küçük

olan p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza yaş tip YBMD li 60 hastanın 60 gözü dahil edilmiştir. Olgularımızın ortalama yaşı 72.0 ± 7.13 (56-84) ve ortalama takip süresi 16.81 ± 7.34 (12-30) ay idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Çalışma kapsamındaki 60 gözün 32 (%53) sinde gizli tip, 20 (%33) sinde baskın klasik tip ve 8 (%13) inde minimal klasik tip KNV saptanmıştır.

Olguların tedavi öncesi EİDGK ortalama logMAR değerleri 0.67 ± 0.29 , tedavi sonrası 1. ayda 0.61 ± 0.27 , 3. ayda 0.61 ± 0.27 , 6. ayda 0.61 ± 0.30 , 9. ayda 0.59 ± 0.29 , 12. ayda 0.59 ± 0.30 ve son kontrol muayenesinde 0.59 ± 0.30 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Demografik özellikler	Olgu sayısı
Cinsiyet (E/K)	28 (%47) E, 32 (%53) K
Lens durumu	48 (%80) fakik 12 (%20) psödo fakik
Lateralite	31 (%52) sağ, 29 (%48) sol
Göz rengi	22 (%37) açık, 38 (%63) koyu
Hipertansiyon	23 (%38) hasta
Alkol	5 (%8) hasta
Diabet	17 (%28) hasta
Sigara kullanımı	18 (%30) hasta
Lezyon lokalizasyonu	41 (%68) subfoveal 19 (%32) juxtafoveal
Membran tipi	32 (%53) gizli tip 20 (%33) baskın klasik tip 8 (%13) minimal klasik tip

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası EİDGK'lerinin karşılaştırılması.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.67 ± 0.29 logMAR (=20/94)	$p < 0.01$
1. ay	0.61 ± 0.27 logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
3. ay	0.61 ± 0.27 logMAR (=20/82)	$p < 0.01$
6. ay	0.61 ± 0.30 logMAR (=20/81)	$p < 0.01$
9. ay	0.59 ± 0.29 logMAR (=20/80)	$p < 0.01$
12. ay	0.59 ± 0.30 logMAR (=20/78)	$p < 0.01$
Son kontrol	0.59 ± 0.30 logMAR (=20/77)	$p < 0.01$

Tedavi öncesi ortalama EİDGK değerleri tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve son muayenedeki ortalama EİDGK değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında görme keskinliğinin arttığı saptanmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Non-parametrik Freidman testi, $p = 0.002$). Görme keskinliğindeki en büyük artışın 0.06 logMAR ünit ile ilk ayda olduğu sap-

tanmıştır.

Çalışmamızda gizli tip KNV si bulunan 32 gözün 12 sinde (% 37) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış sağlandığı, 13 ünde (% 41) görme keskinliğinin korunduğu ve 7 sinde (% 22) ise görme keskinliğinin en az bir Snellen sırası azaldığı saptanmıştır. Baskın klasik tip KNV si bulunan 20 gözün 10 unda (% 50) görme keskinliğinde

en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 7 sinde (% 35) görme keskinliği aynı kalmış, 3 ünde (% 15) ise görme keskinliği en az bir Snellen sırası azalmıştır. Minimal klasik tip KNV li 8 gözün 4 ünde (% 50) görme keskinliğinde en az bir Snellen sırası artış saptanmış, 4 ünde (% 50) görme keskinliği düzeyi aynı kalmıştır (Tablo 3). Gizli tip KNV li olguların % 78 inde, baskın klasik tip KNV li olguların % 85 inde, minimal klasik tip KNV li olguların ise % 100 ünde görme stabilizasyonu sağlandığı yani görme

seviyesinin arttığı ya da korunduğu saptanmıştır. Olguların ortalama EİDGK değişimi incelendiğinde 1. ayda 55 gözde (% 92), 3. ayda 53 gözde (% 88), 6. ayda 53 gözde (% 88), 9. ayda 53 gözde (% 88), 12. ayda 53 gözde (% 88), son kontrolde 50 gözde (% 83) görmenin stabil kaldığı saptanmıştır. 1. ayda 5 gözde (% 8), 3. ayda 9 gözde (% 12), 6. ayda 7 gözde (% 12), 9. ayda 7 gözde (% 12), 12. ayda 7 gözde (% 12), son kontrolde 10 gözde (% 17) görme seviyesinin azaldığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 3. Tedavi sonrası görme keskinliği değişimi.

Sonuç Görme Keskinliği	Gizli tip KNV liler (n = 32)	Baskın klasik tip KNV liler (n = 20)	Minimal klasik tip KNV liler (n = 8)
Görme keskinliği \geq 1 Snellen sırası artan	12 göz (% 37)	10 göz (% 50)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği değişmeyen	13 göz (% 41)	7 göz (% 35)	4 göz (% 50)
Görme keskinliği \geq 1 Snellen sırası azalan	7 göz (% 22)	3 göz (% 15)	0 (% 0)

Tablo 4. Görmesi stabil olan ve olmayan gözlerin dağılımı.

Zaman	Görmesi stabil olan göz sayısı	Görmesi stabil olmayan göz sayısı
1. ay	55 (% 92)	5 (% 8)
3. ay	53 (% 88)	9 (% 12)
6. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
9. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
12. ay	53 (% 88)	7 (% 12)
Son kontrol	50 (% 83)	10 (% 17)

Olgularımızın 32 (% 53) sinde KNV nin gizli tip karakterinde olduğu ve en geniş alt grubu oluşturduğu ettiği saptanmıştır. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.53 ± 0.25 olup, tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 9. ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla 0.48 ± 0.22 , 0.48 ± 0.22 , 0.49 ± 0.26 , 0.48 ± 0.25 , 0.49 ± 0.27 ve 0.49 ± 0.26 olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesine göre artış gösterdiği saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0.493$).

Olgularımız KNV karakterine göre incelendiğinde 20 (% 33) sinin baskın klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi öncesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.87 ± 0.23 olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son muayenede sırasıyla 0.80 ± 0.26 , 0.80 ± 0.26 , 0.79 ± 0.28 , 0.75 ± 0.29 , 0.73 ± 0.31 ve 0.74 ± 0.33 olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Tedavi sonrası ortalama EİDGK nin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır ($p = 0.045$). Bu gözlerdeki ortalama EİDGK deki artışın gizli tip KNV li gözlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre 0.13 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda 8 (%13) gözün minimal klasik tip KNV karakterinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlerin tedavi ön-

cesi ortalama logMAR EİDGK değeri 0.73 ± 0.24 olup tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9 ay, 12. ay ve son kontrol muayenelerinde sırasıyla 0.68 ± 0.24 , 0.66 ± 0.25 , 0.62 ± 0.28 , 0.64 ± 0.30 , 0.62 ± 0.26 ve 0.58 ± 0.27 olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Tedavi sonrası ortalama EİDGK değerleri tedavi öncesi değerleriyle karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0.257$). Olguların son muayenelerindeki ortalama EİDGK değerlerinin tedavi öncesi değerine göre 0.15 logMAR ünit arttığı saptanmıştır.

KNV tiplerine göre görme keskinlikleri değerlendirildiğinde hem başlangıçta, hem de her kontrolde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır (Kruskal-Wallis testi, $p < 0.01$). Bu farklılık tedavi öncesinde de var olduğu için tedavinin görme keskinliği üzerine etkisini ancak tedavi ile görme keskinliğinde ortaya çıkan değişime bakarak verebiliriz (Tablo 8). Standart ETDRS sırasına göre görme keskinliği değişimine baktığımızda pozitif değerler sıra artışı, negatif değerler sıra kaybını göstermekte olup, ortalamaya yansiyacak düzeyde sıra kaybı görülmemiştir.

Tüm KNV tiplerinde, tüm kontrol dönemlerinde sıra artışı gözlenmiş olup, KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 8, Kruskal-Wallis testi, $p>0.05$).

Tablo 5 Gizli tip KNV'si olan olgularda ortalama EİDGK'ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.53±0.25 logMAR (=20/68)	p > 0.05
1. ay	0.48±0.22 logMAR (=20/61)	p > 0.05
3. ay	0.48±0.22 logMAR (=20/61)	p > 0.05
6. ay	0.49±0.26 logMAR (=20/62)	p > 0.05
9. ay	0.48±0.25 logMAR (=20/61)	p > 0.05
12. ay	0.49±0.27 logMAR (=20/62)	p > 0.05
Son kontrol	0.49±0.26 logMAR (=20/62)	p > 0.05

Tablo 6. Baskın klasik tip KNV'li olgularda ortalama EİDGK'ler.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.87±0.23 logMAR (=20/149)	p < 0.05
1. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/125)	p < 0.05
3. ay	0.80±0.26 logMAR (=20/127)	p < 0.05
6. ay	0.79±0.28 logMAR (=20/124)	p < 0.05
9. ay	0.75±0.29 logMAR (=20/117)	p < 0.05
12. ay	0.73±0.31 logMAR (=20/108)	p < 0.05
Son kontrol	0.74±0.33 logMAR (=20/111)	p < 0.05

Tablo 7. Minimal klasik tip KNV si olan olgularda ortalama EİDGK değerleri.

Zaman	Ortalama EİDGK	p
Tedavi öncesi	0.73±0.24 logMAR (=20/107)	p > 0.05
1. ay	0.68±0.24 logMAR (=20/95)	p > 0.05
3. ay	0.66±0.25 logMAR (=20/92)	p > 0.05
6. ay	0.62±0.28 logMAR (=20/82)	p > 0.05
9. ay	0.64±0.30 logMAR (=20/88)	p > 0.05
12. ay	0.62±0.26 logMAR (=20/84)	p > 0.05
Son kontrol	0.58±0.27 logMAR (=20/77)	p > 0.05

Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR arasında (ortalama 0.41 sıra), baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR arasında (ortalama 1.09 sıra), minimal klasik tip KNV grubunda 0.53 ile 1.47 logMAR arasında (ortalama 0.96 sıra) değiştiği saptanmıştır.

Tablo 8. Tedavi ile elde edilen standart ETDRS sırası görme keskinliği değişimi.

	Gizli tip KNV	Baskın klasik tip KNV	Minimal klasik tip KNV	p
1. ay	0.46 logMAR	0.76 logMAR	0.53 logMAR	p = 0.635
3. ay	0.45 logMAR	0.70 logMAR	0.65 logMAR	p = 0.482
6. ay	0.37 logMAR	0.81 logMAR	1.15 logMAR	p = 0.276
9. ay	0.44 logMAR	1.57 logMAR	0.87 logMAR	p = 0.426
12. ay	0.35 logMAR	1.42 logMAR	1.09 logMAR	p = 0.098
Son kontrol	0.40 logMAR	1.28 logMAR	1.47 logMAR	p = 0.305

Görme keskinliği değişimi ETDRS sırasına göre değerlendirildiğinde 3 logMAR sırası ve üzerinde kazanımı olan 10 (%16.6) hasta, 3 sıradan az kazancı olan 16 (% 26.6) hasta, 3 sıradan az kaybı olan 7 (% 11.6) hasta, 3 sıradan fazla kaybı olan 3 (% 5) hasta tespit edilmiştir.

Gözlere uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 1. yılda 4.25±1.12, tedavi sonunda

4.54±1.32 olup, 13 (% 21.6) göze 3, 22 (% 36.6) göze 4, 14 (% 23.3) göze 5, 7 (% 11.6) göze 6, 2 (% 3.3) göze 7, 2 (% 3.3) göze 8 ve üzeri enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. Gizli tip KNV lerde ortalama 4.65±1.66, baskın klasik tip KNV lerde ortalama 4.42±1.12, minimal klasik tip KNV lerde ortalama 4.45±1.54 enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır. KNV tiplerine göre uygulanan tedavi sayıları istatistik-

sel olarak incelendiğinde aralarında anlamlı fark saptanamamakla birlikte gizli tip KNV lerde nisbeten daha sık intravitreal enjeksiyon yapıldığı saptanmıştır ($p > 0.05$).

Tedavi öncesi 60 gözün tamamında FFA da sızıntı saptanırken, son muayenelerinde 58 (% 97) gözde sızıntıda azalma saptanırken ve 2 (% 3) gözde azalma saptanmamıştır.

Tedaviden önce ortalama GİB 13.4 ± 0.6 mmHg iken, enjeksiyondan sonra 1. gün 14.2 ± 0.9 mmHg, 1. haftada 12.8 ± 0.7 mmHg, 1. ayda 13.2 ± 0.7 mmHg, tedaviden sonra 14.2 ± 0.1 mmHg olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Enjeksiyon sonrası 1. günde 2 gözde GİB değerlerinin 40 mmHg'nin üzerinde olduğu saptanmış olup ancak topikal antiglokmatöz tedavi ile 22 mmHg'nin altına düşürülmüştür. Ayrıca bir hastada akut açı kapanması glokomu görülmüştür.

Hastalarımızın hiçbirinde sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Enjeksiyon sonrası 2 gözde üveitik reaksiyon görülmüş, 1 haftalık topikal steroid tedavisinden sonra kaybolduğu gözlenmiştir.

Tartışma

YBMD gelişmiş ülkelerde legal körlüklerin en sık nedenini oluşturur. Günümüzde ortalama yaşam süresinin uzamasıyla bu hastalık daha da önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda anti-VEGF lerin YBMD tedavisinde kullanıma girmesiyle yaş tip YBMD de mevcut görme keskinliğini korumanın yanı sıra arttırılabileceği de gösterilmiştir.

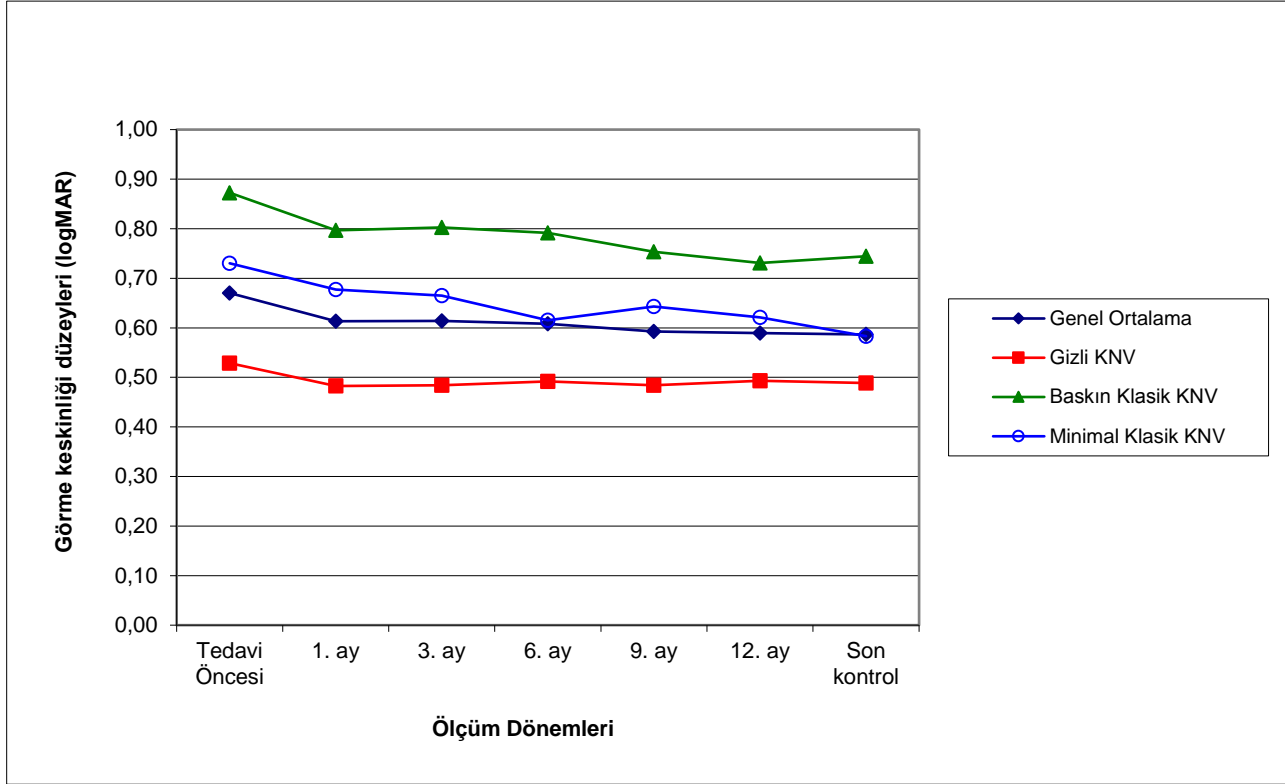
BMES çalışmasında YBMD prevalansında anlamlı bir cinsiyet farklılığı bildirilmemişken, NHANES ve BDES çalışmalarında ise prevalansın kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (11,12,13). MARINA çalışmasında kadın erkek oranı eşit iken ANCHOR çalışmasında kadın prevalansın daha fazla olduğu görülmüştür (14,15). Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sigaranın YBMD gelişiminde risk faktörü olduğu BMES, BDES ve RES çalışmalarında saptanmıştır (16). Altan ve ark. nın çalışmalarında olguların % 40'ında 10 paket-yıl ve üzeri sigara kullanım öyküsü mevcutken (17), çalışmamızda bu oranın % 30 olduğu saptanmıştır.

Altan ve ark. çalışmalarında açık renkli irislielerde YBMD'nin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (17). Klein ve ark. nın çalışmalarında ise iris rengi ile YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (18). Çalışmamızda da iris rengi ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

AREDS çalışmasında diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmesine rağmen diğer çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (19,20,21,22). Bizim çalışmamızda da diabetes mellitus ile yaş tip YBMD arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Moeini ve ark., Miyazaki ve ark. çalışmalarında hipertansiyon ile yaş tip YBMD arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır (20,21). Çalışmamızda da yaş tip YBMD ile hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

MARINA çalışmasında minimal klasik ve gizli KNV si olan hastalara her ay 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış olup 1. yılında 3 sıradan daha az görme kaybı % 94.6, 2. yılında ise % 90 olduğu görülmüştür (14). ANCHOR çalışmasında baskın klasik tip KNV si olan hastalar çalışma kapsamına alınmış olup 0.5 mg ranibizumab enjeksiyonu yapılmış grubun 1. yılda 3 sıradan daha az görme kaybı % 96 olarak saptanmıştır (15). PIER çalışmasında tüm lezyon tipleri çalışmaya dahil edilmiş ve enjeksiyon sayısının azaltıldığı bir tedavi programı uygulanmıştır. Çalışmada ardışık 3 doz intravitreal ranibizumab enjeksiyonunun ardından 3 ayda bir enjeksiyona devam edilmiştir. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp 0.5 mg ranibizumab grubunda % 90.2 olarak saptanmıştır. İlk 3 doz sonrası ulaşılan maksimum görme keskinliği korunmayıp başlangıç görme değerlerine dönüş görülmüştür (23). PIER çalışmasındaki EİDGK de istenilen artışın saptanamaması üzerine ayarlanabilir doz uygulaması prensibine dayanan PRONTO ve SUSTAIN çalışmaları yapılmıştır. PRONTO çalışması da PIER çalışması gibi intravitreal ranibizumab sıklığının azaltılmasına yönelik bir çalışmadır. Gizli, baskın klasik ve minimal klasik lezyonu olan gözlerle ilk üç ayda bir 0.5 mg ranibizumab uygulanmış daha sonra görme keskinliği, OCT ve FFA bulgularına göre enjeksiyon tekrarlanmıştır. 1. yılda 3 sıradan daha az kayıp % 95 olduğu saptanmıştır (24). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıradan daha az görme kaybı % 94,8 saptanmıştır (25). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ilk üç ay ardışık enjeksiyonları takiben 5-6 haftada bir yapılan kontrollerle kişileştirilmiş doz uygulaması yapılmıştır. Bir yıl takip edilen hastaların 3 sıradan daha az görme kaybı oranı % 90,3 olduğu görülmüştür (26). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiştir. 3 sıradan daha az görme kaybı %90,5 görülmüştür (27). Wykrota ve ark. nın yaptığı çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile 3 sıradan daha az görme kaybı % 93,2 hastada saptanmıştır (28). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 sıradan daha az görme kaybı oranları yaklaşık % 95 bulunmuştur.



Şekil 1. KNV tipine göre görme keskinliğinin zamana göre değişimi.

MARINA VE ANCHOR çalışmalarında en fazla anatomik ve fonksiyonel kazanımın ilk üç ayda yapılan aylık enjeksiyonlar sonucu olduğunu göstermiştir. Sorensen ve ark. yaptıkları çalışmalarında, ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte hastaların görme düzeylerinin altıncı ve onikinci aylarda stabil seyrettiğini belirtmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda da görme keskinliğinde artış en fazla ilk 3 ayda görülmüş olup altıncı ile onikinci aylarda görme düzeylerinin stabil seyrettiği saptanmıştır.

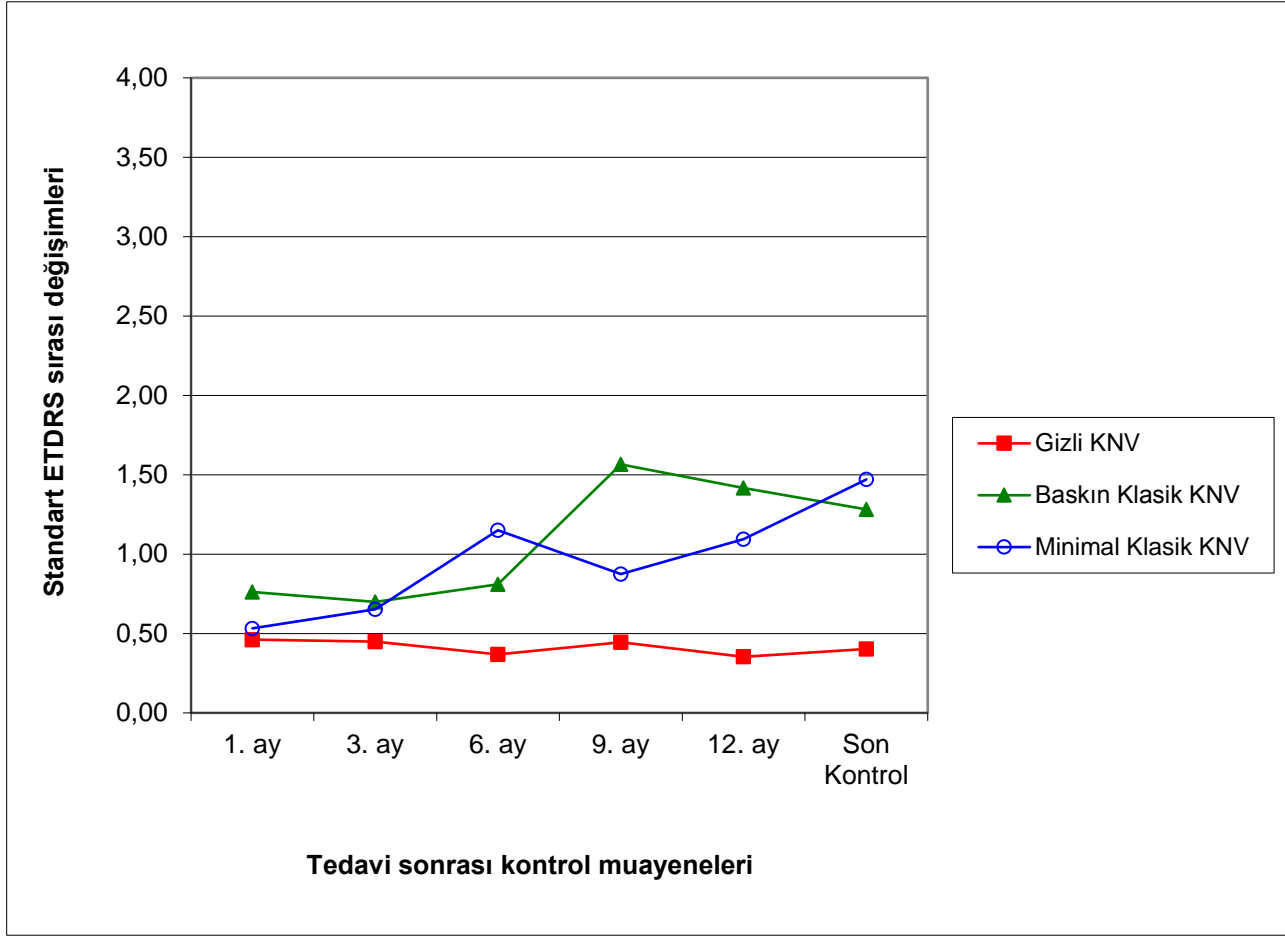
MARINA çalışmasında 1. yılda 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı 0.5 mg ranibizumab grubunda % 33.8 tespit edilmiştir (14). ANCHOR çalışmasında 3 sıra ve üzeri görme artışı % 40.3 olarak saptanmıştır (15). PRONTO çalışmasında 2. yılda 3 sıra ve üzeri görme artışı % 43 olarak bulunmuştur (24). Querques ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada ilk 12 ay 3 sıra ve üzeri görme artışı % 26 olduğu saptanmıştır (25). Dadgostar ve ark. nin yapmış olduğu çalışmada hastalar 12 ay takip edilmiş olup 3 sıra ve üzeri görme artışı % 31 hastada görülmüştür (27). Rothenbuehler ve ark. 12 ay sonunda % 30 hastada görme keskinliğinin 3 sıradan daha fazla arttığını göstermişlerdir (30). Çalışmamızın 12. ayında ve son kontrolde 3 logMAR sırası ve üzeri görme artışı oranları % 16.6 olarak tespit edilmiştir. Görme keskinliği düşmeyen gruplara baktığımızda görme düzeylerimiz diğer çalışmalarla benzer bulunsada 3 logMAR sırası ve üzeri kazanca baktığımızda diğer çalışmalardan biraz daha

düşük bir sonuç elde ettik. Bizim çalışmamızın MARINA, ANCHOR ve PIER çalışmalarından farklı tarafı tüm lezyon tiplerinin çalışmaya dahil edilmesidir.

MARINA çalışmasında görme prognozu için en önemli faktörlerin yaş, başlangıç görme keskinliği, lezyon tipi ve lezyon boyutu olduğu saptanmıştır. İlk görme keskinliği yüksek, lezyon çapı küçük ve yaşı küçük olan hastalarda ranibizumabın olumlu etkisinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda ilk muayenede EİDGK değeri yüksek, klasik tip KNV si olan gözlerde prognozun daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Aslankara ve ark. nin yaptığı çalışmada görmesi aynı veya en az bir Snellen sırası artan hasta oranı % 78.2 olarak belirtilmiştir (31). MARINA, ANCHOR ve PRONTO çalışmalarında ise bu oran sırasıyla % 71.3, % 77.7, % 82.5 olarak tespit edilmiştir (14,15,24). Koçak ve ark. nin çalışmasında tedavi sonunda % 86.6 oranında görme seviyesinin aynı kaldığı ya da arttığı saptanmıştır (32). Bizim çalışmamızda görme keskinliğinde stabilizasyon olarak ifade edilen görme keskinliğinin korunması veya en az bir Snellen sırası kadar artması 12 ay takip edilen gözlerin % 88.3 ünde, son kontrolde ise % 83.3 ünde sağlanmıştır.

Aslankara ve ark. nin yapmış oldukları çalışmada ranibizumab enjeksiyonu ile tedavi sonunda 0.11 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı görme artışı belirtmişlerdir (31). Bizim çalışmamızda da EİDGK de tedavi öncesine göre 0.08 logMAR ünit artış sağlanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.



Şekil 2. KNV tiplerine göre ETDRS sıra değışimleri.

KNV tiplerine göre değerlendirildiğinde ANCHOR çalışmasındaki baskın klasik tip lezyonlar MARINA çalışmasındaki gizli ve minimal klasik tip lezyonlara göre daha agresif seyretmesine rağmen daha fazla harf kazancı elde edilmiştir. Bunun sebebini baskın klasik tip lezyonların daha hızlı görme kaybına yol açması, bu yüzden daha erken tedaviye başlanması ve erken tedaviyle KNV nin geriye dönüşümsüz fotoreseptör hasarı olmadan bir miktar geriletebileceğine bağlamışlardır. Oysa ki gizli tip KNV nin yavaş seyirli olması ve geç başvuruya yol açmasından dolayı fotoreseptör hasarının gelişebilmesi görme prognozunu da olumsuz etkilemektedir. Ayrıca baskın klasik tip lezyonların tedavi öncesi görme keskinliği daha düşük olduğu için oransal olarak görme keskinliğinde daha fazla artma meydana gelebileceğini belirtmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da her iki grupta görme keskinliğinde artış meydana gelmiş olup baskın klasik tip KNV de artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca gizli tip KNV li olguların tedavi öncesi ve son kontrol logMAR EİDGK değerlerinin baskın klasik tip lezyonu olan olgulara göre daha iyi olduğu saptanmıştır. KNV tipleri tedavi öncesi ve sonrası EİDGK açısından karşılaştırıldığında tüm

gruplarda tüm kontrol dönemlerinde görme artışı gözlenmiştir. Ancak KNV tipleri kendi arasında değerlendirildiğinde sıra artışı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Gizli tip KNV grubunda ETDRS sırasına göre artış 0.35 ile 0.46 logMAR (ortalama 0.41 sıra) arasında, baskın klasik tip KNV grubunda artış 0.70 ile 1.57 logMAR (ortalama 1.09 sıra) arasında, minimal klasik tip KNV grubunda artış 0.53 ile 1.47 logMAR (ortalama 0.96 sıra) arasında değişmiştir. Aslankara ve ark nın yapmış oldukları çalışmada gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunurken klasik tip KNV de anlamsız bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda ise gizli tip KNV li hastalarda görme keskinliğindeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunurken klasik tip KNV de anlamlı bulunmuştur. PRONTO çalışmasının ilk yılında ortalama enjeksiyon sayısı 5.5 olarak belirtilmiştir (24). Querques ve ark. nın yapmış oldukları çalışmada hastalara uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 12. ayda 5.1 ve 24. ayda 6.4 olarak bulunmuştur (25). Cohen ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 3 ardışık ranibizumab enjeksiyonundan sonra kişileştirilmiş doz uygulaması ile bir yıl sonunda

hastaların ortalama enjeksiyon sayısı 3.79 tespit edilmiştir (26). Dadgostar ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastalar 12 ay takip edilmiş olup, takip süresince uygulanan ortalama ranibizumab enjeksiyon sayısı 5.2 olarak bulunmuştur. Ortalama 3 enjeksiyonda ve ortalama 3.5 ayda kuru bir maküla elde edilmiştir (27). Aslankara ve ark. nın çalışmasında ortalama 10 ay takip süresi içerisinde 3.6 enjeksiyon yapıldığı belirtilmiştir (31). Tek enjeksiyon sonrası enjeksiyon tekrarına EİDGK, OCT, FFA sonuçlarına göre karar verilen değişken doz uygulamasının sonuçlarını bildiren Rothenbuehler ve ark. nın çalışmasında, hastalara uygulanan ortalama enjeksiyon sayısı ilk 12 ay 5.6 iken 12-24 aylar arasında 4.3 olarak bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda ise 1 yılda olgulara uygulanan ortalama intravitreal ranibizumab enjeksiyon sayısı 4.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamız aynı tedavi protokolünün uygulandığı PRONTO çalışmasıyla kıyaslandığında daha az enjeksiyonla aynı düzeyde görme artışı elde edilmiştir.

Günümüzde anti-VEGF lerin uygulama şeması açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Uygulamada OCT, FFA ve EİDGK e göre tekrar tedavi gereksinimi belirlenmesini savunanların yanı sıra her ay tekrarlanan tedavi şemasını savunanlarda mevcuttur. Bizim çalışmamızda en az bir Snellen sırası görme azalması olan, maküla hemoraji veya eksüdasyonu olan, FFA da sızıntısı olan olgularda KNV aktif olarak kabul edilmiş ve tedavi tekrarlanmıştır.

Ranibizumabın intravitreal enjeksiyonundan sonra üveit, vitreus içine kanama, retina dekolmanı, retina yırtığı, endoftalmi gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. MARINA çalışmasında ciddi oküler advers olay olarak kabul edilen endoftalmi % 1, üveit % 1.5 oranında görülmektedir. MARINA çalışmasında ayrıca ranibizumab uygulanan hastaların yaklaşık % 2 sinde GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde kaydedilmiştir. ANCHOR çalışmasında endoftalmi % 1.4, üveit % 0.7, GİB değerinin 40 mmHg üzerindeki hasta oranı % 2.9 olarak görülmektedir (14, 15). ANCHOR çalışmasında endoftalmi, üveit ve göz içi basınç artışı gibi advers oküler yan etkiler MARINA çalışmasında elde edilen rakamlara çok yakındır. Sorensen ve ark. nın yaptıkları çalışmada ranibizumab enjeksiyon tedavisi ile takip periyodu içerisinde bir gözde katarakt, bir gözde retina dekolmanı, bir gözde koroid dekolmanı geliştiğini bildirmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda iki hastada ön üveit, bir hastada akut açı kapanması glokomu ve enjeksiyon sonrası 1. günde iki hastada GİB değerleri 40 mmHg nin üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda endoftalmi görülmemesini enjeksiyonların ameliyathane şartlarında yapılmasına, 30 gauge enjektör kullanılmasına, göz kapakları, kirpikler ve konjonktivanın % 5 lik povidon iyotla temizlenmesine ve enjeksiyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi uygulanmasına bağlamaktayız. SAILOR çalışma grubu serebrovasküler olayların 0.5 mg

Lucentis uyguladıkları grupta 0.3 mg Lucentis uyguladıkları gruba göre anlamlı olarak daha sık olduğunu bildirmişlerdir (33). Bu bulgu, anti-VEGF tedavi sonrası görülen komplikasyonların doz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle kontrolsüz hipertansiyonu olan, geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü olanlarda intravitreal ranibizumab uygularken daha dikkatli olunmalıdır. Biz çalışmamızda bu tür olgularda ranibizumab tedavisi uygulamadık. Hipertansiyon, tromboembolik olaylar ve myokard enfarktüsü gibi önemli sistemik yan etkiler açısından incelendiğinde hiçbir olgumuzda bu gibi yan etkiler görülmemiştir.

Sonuç olarak yaş tip YBMD tedavisinde ranibizumab tedavisinin tüm lezyon tiplerinde etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz. intravitreal ranibizumab uygulaması ile görme düzeyi stabilizasyonu sağlanmakta hatta artma izlenmektedir. İntravitreal ranibizumab tedavisinde sabit uygulama aralığından çok hastalığın aktivasyon bulgularına göre tedavi uygulanmasının yeterli olacağı kanaatindeyiz. Böylece sık aralıklarla tekrarlanan enjeksiyonun gerek potansiyel yan etkileri, gerek iş yükü, gerekse maddi giderleri de en aza indirilebilecektir. Ranibizumab tedavisinin hangi olgularda, hangi aralıklarla ve kaç doz uygulama ile optimal klinik yanıt alınabileceğini gösteren ileri çalışmalara gerek vardır.




Kaynaklar

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.
2. Schmidt-Erfurth U, Prunte C. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(4):437-51.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1995 ;39(5):367-74.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* . 1984;102(11):1640-2.
5. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(9):845-54.
6. Lin RC, Rosenfeld PJ. Antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2007;47(1):117-37.
7. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz MS. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(6):1048-53.
8. Ferrara N, Mass RD ve ark Targeting VEGF A to Treat Cancer and Age Related Macular Degeneration. *Annu Rev Med*. 2007;58:491-504.
9. Rosenfeld PJ, Schwartz SD, Blumenkranz M, et al. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1048-53.
10. Krzystolik MG, Afsari MA, Adamis PA et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Oph-*

- thalmol. 2002;120(3):338-46.
11. Hogan MI, Alvaro A, Weddell JE. Histology of the Human Eye An Atlas and Textbook. Philadelphia: WB Saunders Company, 1971;508-519.
 12. Klein R, Klein BE, Knudston MD, Meuer SM, Swift M, Gagnon RE. Fifteen year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2007;114(2):253-62.
 13. Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin*. 2004;44(4):17-39.
 14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heiser, JS, et al. for MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
 15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. ANCHOR Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355(14): 1432-44.
 16. Smith W, Assink J, Klein K, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001;108(4):697-704.
 17. Altan T, Kapran Z, Yalçın O, et al. Yaşa bağlı Maküla Dejenerasyonunda Subfoveal koroidal Neovaskularizasyonun verteporfin ile Fotodinamik Tedavisinin Orta ve Uzun Dönem Sonuçları. *Retina-Vitreus*, 2006;14:169-174.
 18. Klein R, Peto T, Tod A, Vannewkirk M. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):486-95.
 19. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 19 *Ophthalmol*. 2005; 112(4): 533-539.
 20. H A Moeini, H Masoudpour, H Ghanbari. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):964-6.
 21. M Miyazaki, H Nakamura, M Kubo ve ark. Risk factors for age-related maculopathy in a japanese population: The Hisayama study. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(4): 469-72.
 22. Bell S, Klein R, Azen A ve ark. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(2):308-16.
 23. Regillo DC, Brown DM, Abraham P. Randomized, double-masked, shamcontrolled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
 24. Mantel I, Zografos L, Ambresin A. Early clinical experience with ranibizumab for occult and minimally classic neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2008;222(5):321-3.
 25. Querques G, Azrya S, Martinelli D, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24 months outcomes from a single-center institutional setting. *Br J Ophthalmol*. ;94(3):292-6.
 26. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Result of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):409-13.
 27. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9): 1740-7.
 28. Wykrota H, Gierek-Lapifiska A, Trzciakowski K, Gajdzik-Gajdecka U. Ranibizumab for treatment of exudative age-related macular degeneration-own experience. *Klin Oczna*. 2007; 109(10-12):402-9.
 29. Sorensen TL, Kemp H. Intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ugeskr Laeger*. 2010;172(22):1685-9.
 30. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):831-7.
 31. Aslankara H, Öner H, Yaman A, Ergin M, Saatci O. Yaş tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda intravitreal ranibizumab enjeksiyonu. *Ret-Vit*. 2010;18:134-138.
 32. Kocak N, Kaya M, Selver Ö, Ayhan Z, Kaynak S. Koroid neovaskularizasyonunda ranibizumab monoterapisinin erken dönem sonuçları. *Turk J Ophthalmol*. 2011;41:10-5.
 33. Hughes MS, Sang DN. New combination approaches explored for AMD management. *Retina Today*, 2007;6:14-18.

The association between blood homocystein-paraoxonase levels and the polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and paraoxonase 1 genes in Alzheimer's disease patients

Alzheimer hastalarında serum homosistein ve paraoksonaz seviyeleri ile mthfr ve pon 1 gen polimorfizminin klinik ile korelasyonu

Hasan BAYINDIR¹ , Gülay GÜLEÇ CEYLAN² , Salim NEŞELİOĞLU³ 

¹ Harran University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Şanlıurfa, Turkey

² Yildirim Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey

³ Yildirim Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara

Abstract

Background: The aim of this study is to detect serum homocysteine increase (Hcy) and paraoxonase decrease together with methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms in Alzheimer's patients and to evaluate the correlation with clinic in these patients.

Material and Methods: In our study; total 103 individuals were included and 51 of them had Alzheimer's disease (AD) diagnosis clinically according to DSM-IV criteria and 52 of them did not have AD. In patient and control group; Hcy levels and paraoxonase activity, MTHFR C677T - A1298C and PON1 L55M - Q192R gene polymorphisms were investigated.

Results: Average age of the patients in our study was found as 73.67±7.91 years. In patient group; Hcy level was significantly high (p:0,024) and paraoxonase activity was found low in patient group (p:0,047). In patients with MTHFR C677T and A1298C polymorphism, Hcy levels were high but there was no significant difference between groups (p>0,05). In PON1 L55M polymorphism PON levels were low (p<0,009). In patients with Q192R polymorphism PON levels were significantly high especially in heterozygote group (p:0,024).

Conclusion: It was seen that Hcy levels were high and PON activity was low in Alzheimer's disease. MTHFR C677T and A1298C polymorphism could not be associated with AD but it was observed that the polymorphism could increase Hcy levels. As a result; PON 1 L55M polymorphism was thought to be a risk factor in AD and on the other hand Q192R polymorphism was thought to be a protective factor.

Keywords: Alzheimer's disease, Homocysteine, Methylenetetrahydrofolate reductase, Paraoxonase gene polymorphism.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Alzheimer hastalarında, serum homosistein (Hcy) yüksekliği ve paraoksonaz düşüklüğü ile metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve paraoksonaz 1 (PON1) gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi, bu hastalarda klinik ile korelasyonunun değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya klinik olarak Alzheimer hastalığı (AH) tanısı DSM-IV kriterlerine göre konulan 51 hasta ve AH olmayan 52 kişi olmak üzere toplam 103 olgu alındı. Hasta ve kontrol grubunda, Hcy düzeyleri ve paraoksonaz aktiviteleri, MTHFR C677T - A1298C ve PON1 L55M - Q192R gen polimorfizmleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 73.67±7.91 yıl olarak bulundu. Hasta grupta Hcy düzeyi anlamlı olarak yüksek iken (p:0,024), paraoksonaz aktivitesi hasta grupta düşük olarak bulundu (p:0,047). MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmi olanlarda Hcy seviyeleri yüksekti ancak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). PON1 L55M polimorfizminde PON düzeyleri düşüktü (p<0,009). Q192R polimorfizmi olanlarda PON düzeyi heterozigot grupta daha belirgin olmak üzere yüksekti (p:0,024).

Sonuç: Alzheimer hastalığında Hcy düzeylerinde yükseklik ve PON aktivitesinde düşüklük olduğu görüldü. MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmi AH ile ilişkili bulunmadı, ancak Hcy düzeylerini arttırdığı gözlemlendi. PON 1 L55M polimorfizmi AH da risk faktörü, Q192R polimorfizminin ise koruyucu faktör olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Homosistein, Metilentetrahidrofolat redüktaz, Paraoksonaz gen polimorfizmi.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hasan BAYINDIR

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa,
Türkiye

Tel: +90 505 430 91 47

E-mail: hsnbayindir12@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia that constitutes 50-70% of all dementias (1). AD is a progressive neurodegenerative disease that can cause intellectual decline together with various neuropsychiatric disorders and impairments in daily living activities. In AD; short-term memory impairment can occur due to central limbic system degeneration, neocortical involvement occur with an insidious, slow pace and other cognitive functions also impair. Despite the strict criteria of AD, diagnosis is made by exclusion of secondary causes and other disease with dementia. Golden standard in diagnosis is to observe typical neuropathological changes in brain in people who had AD diagnosis clinically. In histological examination of AD; reduction in brain volume, together with ventricular dilation; cortical neuronal atrophy; extracellular amyloid plaques and neurofibrillary tangles in neuronal cytoplasm can be seen (2).

In AD; senile plaques, neurofibrillary tangles, and synapse loss can be seen pathologically. The principal component of the senile plaques is amyloid beta peptide and this is related with increased oxidative stress. The most important known risk factor for Alzheimer type dementia is age and the incidence of this disease increases by two fold for each 5 years passed between the ages of 65 to 85. Elevated plasma Hcy levels are shown as a vascular risk factor and vascular risk factors are important in AD pathogenesis and because of this elevated plasma Hcy levels are thought to be a risk factor for AD. Hcy increase in AD is not only responsible for vascular risk increase but also it is responsible for degeneration and excitotoxicity by effecting via NMDA receptors (3). Although many causes were blamed in etiology; oxidative stress is assumed to be in pathogenetic mechanisms of AD. In AD, neurons in the specific structures of the central nervous system undergo apoptosis (4).

Hcy, is a non-essential amino acid which includes sulfur and is formed by the demethylation of methionine. Hcy elevation is associated with cardiovascular, neurodegenerative, neurovascular and kidney diseases. Several genetic mutations were defined in enzymes involved in Hcy metabolism such as; methionine synthase (MTR), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and cystathionine beta-synthase (5). The most common mutation in the MTHFR gene is C677T and this can cause a decrease a decrease in enzyme activity, thermolability and folate metabolism disorders as well as medium or higher plasma Hcy level. Another mutation in MTHFR gene is A1298C point mutation. As in other types of mutations, this mutation can cause a decrease of MTHFR activity. In such a situation that A1298C and C677T mutations are together as heterozygote; MTHFR enzyme activity is for about 50-60% of enzyme activity in which both alleles are normal homozygotes. The frequency of the A1298C and C677T mutation

varies according to the population (6).

PON enzyme group; is a hydrolase that have both arylesterase and paraoxonase activity. In Mammals; paraoxonase gene family have three members as PON1, PON2, PON3 and they are on 7.chromosome. PON1 is an enzyme that has three activities and associated with HDL which includes paraoxonase, arylesterase and diyazoksanaaz. It is the first shown and most studied member of the family of PON (7). Paraoxonase activity is genetically determined. Today PON1 shows two common codon polymorphisms. These polymorphisms are; methionine change to leucine at 55.codon (M/L55) polymorphism and glutamine change to arginine at 192. codon (Q/R192) polymorphism. Generally; PON1 has a protective role against cell-mediated oxidation of LDL (8).

In this study; it was aimed to detect the genotype and allele frequencies of MTHFR gene C677T and A1298C polymorphism, methionine change to leucine at 55.codon (M/L55) polymorphism in PON 1 gene, glutamine change to arginine at 192. codon (Q/R192) polymorphism in PON 1 gene and to investigate the relation between these genotypes and plasma total Hcy and paraoxonase levels in Alzheimer's disease patients.

Material and Methods

Total 52 patients, 60 years old and older, who had Alzheimer's Disease dementia diagnosis clinically were applied to Neurology clinic were included to the study. As a control group total 51 individuals with compatible ages were included into this study and both of these groups were evaluated prospectively. Dementia diagnosis was clinically made according to Diagnostic and Statistic Manuel of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM- IV) criteria. Standardized Mini Mental State Examination Test (SMMT) was applied to both patient and control groups, mini mental scores that are 24 and below were evaluated as cognitive disorder AD and these individuals were included in to the study. The patients underwent a detailed neurological examination. In Cognitive status assessment; Standardized Mini Mental State Examination Test (SMMT), Clinical Dementia Rating Scale (CDRS) were used. Routine biochemical examination of patients was performed. Patients with severe systemic disease, vitamin and mineral use, psychiatric and neurological disorders apart from dementia, vascular pathology in cranial imaging (CT, MR), hydrocephalus and mass lesion were excluded. The ones with MMSE score of 24 and lower were accepted as impaired cognitive function. For this study; ethical approval was taken from Yildirim Beyazit University Ankara Atatürk Training and Research Hospital Ethics Committee. Before inclusion in to the study; patient and if needed a relative was informed about the study and approval was taken from them by filling a informed consent form.

Venous blood samples were taken from people who were included in the study with an empty stomach. Vitamin B12 levels were measured with electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) method in a COBAS-E601 (Roche) autoanalyser, Hcy measurement was made with chemiluminescence immunoassay (CLIA) method in a IMMULITE 2000 (Siemens) autoanalyser, paraoxonase enzyme activity was measured spectrophotometrically in a COBAS-C501 (Roche) autoanalyser. DNA isolation was made from the peripheral blood of patients (QIAamp DNA mini kit, Qiagen, Hilden, Germany). Samples, in which PON 1 and MTHFR gene mutations will be examined, were stored at -80°C until analysis time. The subjects were genotyped for C677T and A1298C of MTHFR mutations by PCR with Rotor Gene 6000 Light Cycler (Corbett Life ScienceScience, Concorde, NSW) according to the guidelines of the manufacturer. Statistical analyzes were performed using SPSS 20.0 for Windows software package. ANOVA test was used for comparison of all groups. Chi-square test was used for gender distribution of the groups, Kruskal-Wallis ANOVA was used for age distribution and Mann-Whitney U test was used to understand which groups have a significant difference from each other and Pearson correlation test was used for correlation analysis. Results were given as mean ± SD. Statistical significance was defined as P< 0.05.

Results

In total 103 individuals who were included in to this study; 48 of them were male and 55 of them were female and their age interval was between 61-89 years. In patient group; there was total 51 individual with average age of 77.45 ± 6.97 years and 23 of them were fenale and 28 of them were male. On the other hand the average age of control group was 69.98±7,02 years. In control group there was 20 males and 32 females. There was no significant difference between females and males (p:0,649).

In total 103 individuals in both control and patient groups; vitamin B 12 levels were measured between 101 pg/mL as the lowest value and 650 pg/mL as the highest value. Homocysteine values were measured between 2-44 µmol/L in both groups and the values were higher than normal values (Hcy<15 µmol/L) for about 17,41 µmol/L. Paraoxonase enzyme activity was measured, lowest values was 41,0 and the highest value was 439,8 (Table 1).

MTHFR C677T polymorphism was checked in total 103 individuals. In patient group consisting of 51 individuals; normal CC genotype was detected in 22 people with a ratio of 43,1%, homozygote TT genotype was detected in 4 people with a ratio of 7,8% and heterozygote CT genotype was detected in 25 people with a ratio of 49,0%. In control group consisting of 52 individuals; normal CC genotype was detected in 25 people with a ratio of 48,1%, homozy-

gote TT genotype was detected in 4 people with a ratio of 7,8% and heterozygote CT genotype was detected in 48 people with a ratio of 46,6%. MTHFR A1298C polymorphism was also checked in all groups.

Table 1. Age, SMMT, Vit B12, Hcy and PON values

	N	Lowest	Highest	Average	Standard deviation
Age	103	61	89	73,67	7,91
SMMT	103	3	30	22,44	7,01
B12 level	103	101	650	324,47	138,88
Hcy level	103	2	44	17,41	7,15
PON level	103	41	439,8	202,06	104,39

For patient group; AA genotype was detected in 15 people with a ratio of 29,4%, homozygote CC was detected in 6 people with a ratio of 11,8% and heterozygote CT genotype was detected in 30 people with a ratio of 58,8%. In control group; AA genotype was detected in 19 people with a ratio of 36,5%, homozygote CC was detected in 8 people with a ratio of 15,4% and heterozygote CT genotype was detected in 25 people with a ratio of 48,1% (Table 2).

PON 1 L55M polymorphism was checked in study group and in patient group; 25 people with normal LL allele with a ratio of 49%; 6 people with homozygote MM allele with a ratio of 11,8%, 20 people with heterozygote LM allele with a ratio of 39,2% were detected. In control group; 30 people with normal LL allele with a ratio of 57,7%; 3 people with homozygote MM allele with a ratio of 5,8% and 19 people with heterozygote LM allele with a ratio of 36,5% were found. There was no significant relation between groups (p: 0,479). PON 1 Q192R polymorphism was checked in total 103 individuals who were included in to the study. In patient group; normal QQ was detected in 35 people with a ratio of 68,6%, homozygote RR was detecte in 3 people with a ratio of 5,9% and heterozygote allele was detected in 13 people with a ratio of 25,5%. In control group; normal QQ was detected in 29 people with a ratio of 55,8%, homozygote RR was detecte in 6 people with a ratio of 11,5% and heterozygote allele was detected in 17 people with a ratio of 32,7% (Table 3). There was no significant relation between groups (P:0,352).

Table 2. MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphism ratios in patient and control groups

p: 0,876	C677T			Total
	Normal CC	Homozygote TT	Heterozygote CT	
Patient	22 (43.1%)	4(7.8%)	25(49.0%)	51
Control	25 (48.1%)	4 (7.7%)	23 (44.2%)	52
Total	47 (45.6%)	8 (7.8%)	48 (46.6%)	103

p: 0,548	A1298C			Total
	Normal AA	Homozygote CC	Heterozygote AC	
Patient	15 (29.4%)	6 (11.8%)	30 (58.8%)	51
Control	19 (36.5%)	8 (15.4%)	25 (48.1%)	52
Total	34 (33.0%)	14 (13.6%)	55 (53.4%)	103

Hcy level was detected as lower than 12 µmol/L in 23,3% of whole group, between 12-15 µmol/L in 20,4% of whole group and higher than 15 µmol/L in 56,3% of whole group. Hcy level was found as 19.01±7.95 µmol/L in patient group and 15.84±5.94 µmol/L in control group. Average hyc levels were found to be high in both groups and Hyc levels in two patients in both groups were found to be significantly high when compared with normal distribution. When groups were compared; Hyc level in patient group was significantly high (p:0.024, p<0.05). Measured Pon level in patient group was found as average 181,50±97,16. In control group PON level was found as 222,21±108,19. When patient and con-

trol groups were compared according to PON levels; a significant difference was found between them (p:0,047) (Table 4).

When MTHFR C677T polymorphism was compared with Hcy levels; a significant relation could not be detected. Hcy levels were higher than normal in all three groups. A significant relation between MTHFR A1298C polymorphism and Hcy levels was not found. Hcy levels were higher than normal in all three groups (Table 5).

Table 3. PON 1 L55M and Q192R polymorphism ratios in patient and control groups

p: 0,479	L55M			Total
	normal LL	homozygote MM	heterozygote LM	
Patient	25(49.0%)	6(11.8%)	20(39.2%)	51
Control	30(57,7%)	3(5.8%)	19(36.5%)	52
Total	55(53.4%)	9(8.7%)	39(37.9%)	103

p: 0,352	Q192R			Total
	normal QQ	homozygote RR	heterozygote QR	
Patient	35(68.6%)	3(5.9%)	13(25.5%)	51
Control	29(55.8%)	6(11.5%)	17(32.7%)	52
Total	64(62.1%)	9(8.7%)	30(29.1%)	103

Table 4. Hcy and PON levels average values in patient and control groups

	Patient control	N	Average µmol/L	Standard deviation	P value
Hcy level	Patient	51	19,01	7,95	0,024
	Control	52	15,84	5,94	(p<0.05)
Pon level	Patient	51	181,5	97,16	0,047
	Control	52	222,21	108,19	(P<0,05)

Table 5. Relation between MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and Hcy levels

	MTHFR C677T	N	Average µmol/L	Standard deviation	P
Hcy level	normal CC	47	18,41	7,83	0,972
	homozygote TT	8	18,31	8,96	
Hcy level	normal CC	47	18,41	7,83	0,140
	heterozygote CT	48	16,28	6,05	
Hcy level	homozygote TT	8	18,31	8,96	0,418
	heterozygote CT	48	16,28	6,05	

MTHFR A1298C		N	Average µmol/L	Standard deviation	P
Hcy level	normal AA	34	17,65	6,97	0,599
	homozygote CC	14	18,90	8,46	
Hcy level	normal AA	34	17,65	6,97	0,620
	heterozygote AC	55	16,89	6,98	
Hcy level	homozygote CC	14	18,90	8,46	0,361
	heterozygote AC	55	16,89	6,98	

Hcy level in individuals with PON 1 L55M homozygote MM polymorphism was higher than normal LL genotype but there was no statistically significant relation ($p:0,311$). In heterozygote group; Hcy levels were significantly low when compared with normal and homozygote groups ($p:0,037 - p:0,04$). A significant relation between PON 1 Q192R polymorphism and Hcy level was not found. Average Hcy level in normal QQ genotype was lower than that of homozygote RR genotype but $p>0,05$ value was not significant (Table 6).

A significant positive relation was found between PON 1 L55M polymorphism and PON level. 55 individuals had

normal LL genotype, 9 individuals had homozygote MM and 39 individuals had heterozygote genotype. PON levels were significantly high in normal group when compared with homozygote and heterozygote groups ($p:0,009 - p:0,010$). For PON values statistical significance between homozygote and heterozygote groups was $p>0,05$ and there was no significant difference ($p:0,181$). Between PON 1 Q192R polymorphism and PON level; a significant negative correlation was found between heterozygote QR and normal QQ groups ($p:0,024$). In 64 patients normal QQ, in 9 individuals homozygote RR polymorphism and in 30 individuals heterozygote QR polymorphism was detected (Table 7).

Table 7. Relation between PON1 L55M and Q192R polymorphisms and PON levels

PON 1	L55M	N	Average	Standard deviation	P
Pon level	normal LL	55	231,66	105,72	0,009
	homozygote MM	9	130,63	94,14	
Pon level	normal LL	55	231,66	105,72	0,010
	heterozygote LM	39	176,79	91,51	
Pon level	homozygote MM	9	130,63	94,14	0,181
	heterozygote LM	39	176,79	91,51	
PON 1	Q192R	N	Average	Standard deviation	P
Pon level	normal QQ	64	182,61	100,60	0,164
	homozygote RR	9	233,48	109,67	
Pon level	normal QQ	64	182,61	100,60	0,024
	heterozygote QR	30	234,11	104,03	
Pon level	homozygote RR	9	233,48	109,67	0,988
	heterozygote QR	30	234,11	104,03	

Discussion

AD is a complex neurodegenerative disease which affects central nervous system in elder population. Lately, it has been thought that the disease can occur due to interaction of genetic and environmental factors all together (9).

Hcy is effective for amyloid plaques formation in AD (10). Metabolism of Hcy is mainly regulated by vit B6, vit B12, folic acid and as well as MTHFR. In C677T mutation, which is a genetic variation in MTHFR, replacement of cytosine (C) to thymine (T) makes a decline in enzyme activity for about 60% and this increases serum Hcy level for about 20% (11). Another important polymorphism is replacement of adenosine (A) to cytosine (C) at A1298C. In this case enzyme activity decreases for about 35-40%. Both of these polymorphisms cause an increase of plasma Hcy levels (12). In our study; there was no statistically significant difference between groups for MTHFR C677T and A1298C polymorphisms.

In Dufoil et al., study in 2003; it was reported that in patients older than 60 years with Hcy levels of 15 $\mu\text{mol/L}$ or more, there was a 3 fold increase for cognitive disorder risk (13). In MTHFR A1298C homozygote CC genotype, a significant increase in Hcy level was detected. It was shown that there was no positive relation with Hcy levels in C677T homozygote TT genotype (14). Recently, in Mansoori et al.,

study; it was reported that A1298C homozygote CC genotype polymorphism significantly increased Hcy levels when compared with AA normal genotype but C677T heterozygote and homozygote polymorphisms had no relation with development of AD (15). In another study of Mansoori et al.; they worked with 38 patient and 100 normal people in their control group. They did not find any relation between MTHFR C677T mutation and AD but MTHFR A1298C mutation was significantly different between patient and control groups and a relation between this mutation and AD was shown (16). In our study; Hcy elevation ($p:0,045$) and PON decline ($p:0,006$) togetherness was observed. This association between Hcy elevation and PON decline was thought to be predisposing for AD occurrence.

Relation between serum PON activity and AD was investigated in two studies and first of these studies was Paragh et al., study. In this study; serum PON activity in AD group was significantly lower than PON activity in control and vascular dementia group. Other study was conducted by Dantoine et al., and in that study PON activity was lower in vascular dementia group when compared with control group and there was no significant relation with AD group (17, 18). According to these studies; relation of PON polymorphism with PON serum activity and AD is not clear. This shows the importance of investigating whatever PON is a

risk factor in AD or not. In a autopsy-based study in Canada; it was reported that PON 1 polymorphism was related with AD and also L55M and Q192R mutations had a significant relation with β - amyloid levels ($p < 0.001$) the accumulation of senile plaques ($p < 0.001$) and choline acetyl transferase activity ($p < 0.05$) in brain autopsy series (19).

In our study; no significant relation was found between patient and control groups according to PON 1 L55M and Q192R polymorphisms ($p:0,479$, $p:0,352$) but it was observed that PON level was lower in patient group and when we compared patient group with control group, this decrease seemed to be statistically significant ($p:0,047$). Besides Hcy level in heterozygote individuals (LM genotype) for PON 1 L55M polymorphism was normal and significantly lower than that of individuals with homozygote genotype ($p:0,037$ - $p:0,04$). According to this finding, as homozygote L55M mutation increases Hcy level, it can be evaluated as risk factor in AD.

In a study which was conducted in The Chinese population; relation between PON 1 polymorphism and Q192R mutation in Alzheimer's patients was investigated. When Q/R or R/R alleles were compared with control group; they were reported to be lower than individuals with AD. Additionally it was advocated that PON 1 genotype did not have an impact on Alzheimer's disease and it can be interpreted as a protective factor from AD in The Chinese population (20).

In conclusion; Hcy elevation and paraoxonase decline are thought to be risk factors for occurrence of AD according to our study's findings. No relation was found for MTHFR C677T and A1298C polymorphisms with Hcy levels and AD. It was observed that PON 1 L55M homozygote mutation causes a decrease in paraoxonase level and elevates Hcy levels. But against long odds PON 1 Q192R mutation caused an elevation in paraoxonase levels. Similar to the study in literature which was conducted in The Chinese population; our study also showed that Q192R polymorphism can have a protective effect against AD. Our study was conducted in 103 patients which is a limited number of patients and this reason reduced the power of our study. At the same time, high average of age and higher average level of Hcy in both groups when compared with normal values might also prevent the occurrence of significant difference between groups.

We think that this study is the first one in literature which investigates Alzheimer disease with MTHFR and PON 1 polymorphisms in Turkey. There are limited studies in literature which investigates the different effects of ethnic differences and genetic factors on PON 1 activity. Our study is important for being a guideline for further studies. Besides our study is on the same side in discussions about PON polymorphism in literature which accepts L55M mutation as a risk factor for AD and Q192R mutation as a protective factor for AD.

References

- Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 841-52.
- Yamada M, Sasaki H, Mimori Y, Kasagi F. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:189-95.
- Jara-Prado A, Ortega-Vazquez A, Martínez -Ruano L, Rios C, Santamaria A. Homocysteine-induced brain lipid peroxidation: effect of NMDA receptor blockade, antioxidant treatment, and nitric oxide synthase inhibition. *Neurotox Res* 2003; 5:237-243
- Lustbader JW et al. Aβ42 directly links Aβeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304:448-452.
- Dorszewska J, Florezak J, Rozycka A, Kempisty B, Oxidative DNA damage and level of thiols as related to polymorphisms of MTHFR, MTR, MTHFD1 in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Acta Neurobiol Exp* 2007;67:113-129
- Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*, 2000;13:20-33.
- Otocka A, Orlowska M, The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postepy Hig Med Dosw.* 2009; 63: 668-677
- Kelada S N, Costa-Mallen P, Checkoway H, Viernes H A, Farin F M, Smith-Weller T, Franklin G M, Costa L G. Paraoxonase 1 promoter and coding region polymorphisms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:545-548
- Yue Zhang M, Miao L, Sheng Li Y, Yuan Hu G. Meta-analysis of the methylene tetra hydrofolate reductase C677T polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Neuroscience Research.* 2010;68, 142-150.
- Van Oijen M, Arp P.P, De Jong F.J, Hofmann A, Koudstaal P.J, Uitterlinden A.G, Breteler M.M. Polymorphisms in the interleukin 6 and transforming growth factor beta 1 gene and risk of dementia. *The Rotterdam Study Neurosci Lett.* 2006;402,113-117.
- Beilby J, Rossi E. Number 58: homocysteine and disease. *Pathology.* 2000;32,262-273.
- Kumar J, Das S.K, Sharma P, Karthikeyan G, Ramakrishnan L, Sengupta S. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population. *J. Hum. Genet.* 2005;50,655-663.
- Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, Tzourio C. Homocysteine white matter hyperintensities and cognition in healthy elderly people. *Ann. Neurol.* 2003;53,214-221.
- Zhang Y.D, Ke X.Y, Shen W, Liu Y. Relationship of homocysteine and gene polymorphisms of its related metabolic enzymes with Alzheimer's disease. *Chin. Med. Sci.* 2005;20,247-251.
- Mansoori N, Tripathi M, Luthra K, Alam R, Lakshmy R, Sharma S, Arulselvi S, Parveen S, Mukhopadhyay AK. MTHFR (677 and 1298) and IL-6-174 G/C genes in pathogenesis of Alzheimer's and vascular dementia and their epistatic interaction. *Neurobiol Aging.* 2012;33:1003.e1-8
- Mansouri L, Fekih-Mrissa N, Klai S, Mansour M, Gritli N, Mrissa R. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms with susceptibility to Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013;115, 1693- 1696
- Dantoine T.F, Drouet M, Debord J, Merle L, Cogne M, Charnes J.P. Paraoxonase 1 192/55 gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 977, 239-244.
- Paragh G, Balla P, Katona E, Seres I, Egerházi A, Degrell I. Serum paraoxonase activity changes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002;252, 63-67.
- Leduc V, Thérroux L, Dea D, Robitaille Y, Poirier J. Involvement of paraoxonase 1 genetic variants in Alzheimer's disease neuropathology. *Eur J Neurosci.* 2009;30:1823-30.
- He XM, Zhang ZX, Zhang JW, Zhou YT, Tang MN, Wu CB, Hong Z. Paraoxonase 1 gene Gln192Arg polymorphism in and Alzheimer disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006;45:270-3

25-OH Vitamin D düzeyi ölçümünde radyopak madde interferansının deneysel araştırılması

Experimental research of interference associated with radiopaque material on 25-OH Vitamin D blood level

Ataman GÖNEL¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: D vitamini eksikliği insanların kapalı alanlarda yaşama eğiliminden dolayı toplumda sıklıkla görülmektedir. Eksikliğin tespiti için son zamanlarda immünassay yöntemler terk edilerek referans metod olan LC-MS/MS ölçüm tekniği kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemde serum matris etkisi nedeniyle meydana gelen interferans yanlış sonuçlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada kontrastlı görüntüleme tekniklerinde kullanılan radyopak maddelerin 25OH vitamin D (25[OH]D) ölçümü sırasında oluşabilecek interferans etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 100 uL 25[OH]D kontrol çözümü üzerine 50 uL yedi farklı radyopak madde eklenerek LC-MS/MS yöntemi ile 25[OH]D ölçümü yapıldı. Yapılan interferans çalışması ile elde edilen hedef değerden sapma miktarları (bias) kaydedildi.

Bulgular: 7 farklı radyopak madde (RM1-RM7) %5.14 - %81.08 arasında değişen oranlarda hedef değerden sapmaya neden oldu. %81.08 ile en fazla sapma gadodiamid (287 mg/mL) içeren RM6 ticari ürününde meydana geldi. Gadobutrol, 604.72 mg/mL (RM1) iohexsol, 755 mg/mL (RM2), gadodiamid, 287 mg/mL (RM5) içerikli radyopak maddeler sırasıyla %5.11, %11.08, %10.21 oranlarında daha düşük sapmaya neden oldu.

Sonuç: 25[OH]D konsantrasyonu doğru ölçülmezse osteomalazinin atlanmasına ve buna bağlı komplikasyonlara neden olabilir. Radyopak madde interferansına maruz kalmamak için kan alma işlemi kontrastlı görüntüleme öncesi yapılmalıdır. Bunu sağlamanın mümkün olmadığı durumlarda hatalı yüksek sonuçlarla karşılaşmamak için hastanelerde gadobutrol, 604.72 mg/mL (RM1) iohexsol, 755 mg/mL (RM2), gadodiamid, 287 mg/mL (RM5) etken madde içeren radyopak maddelerinin kullanımı tercih edilmelidir. Hastanelere radyopak madde temin ederken interferans çalışmalarına göre ürün kabulünün yapılması laboratuvar hata oranlarını azaltmada katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Radyopak madde, 25-OH vitamin D, interferans, LC-MS/MS

Abstract

Background: Vitamin D deficiency is frequently seen in society because of the tendency of people to live in closed areas. Recently, immunoassay methods have been abandoned and LC-MS/MS measurement technique is used in order to determine Vitamin D deficiency. However, interference caused by the serum matrix effect in LC-MS/MS method may cause incorrect results. The aim of this study was to investigate the interference due to radiopaque substances used in contrast imaging techniques during 25-OH vitamin D (25[OH]D) measurement.

Material and Methods: 50 uL of seven different was added to 100 uL of 25[OH]D control solution. 25[OH]D concentrations from every mixture were measured by LC-MS/MS method. The amounts of deviation (bias) were calculated.

Results: Every radiopaque substance (RM1-RM7) caused different deviation from the target values (5.14% to 81.08%). The reason of the highest deviation (81.08%) was from the RM6 commercial product containing gadodiamide (287 mg / mL). Radiopaque substances containing gadobutrol, 604.72 mg / mL (RM1) iohexol, 755 mg / mL (RM2), gadodiamide, 287 mg / mL (RM5) showed lower deviation (5.11%, 11.08%, 10.21%)

Conclusions: If the concentration of 25[OH]D is not measured correctly, it may cause chronic complications associated with osteomalacia. In order to avoid to the interferences, the phlebotomy should be performed before radiocontrast imaging. In hospitals, the radiopaque materials containing gadobutrol, 604.72 mg/mL (RM1) iohexsol, 755 mg/mL (RM2), gadodiamid, 287 mg/mL (RM5) can be preferred to reduce the risk of the similar interference. While providing radiopaque substances to hospitals from the drug companies, it could be suggestion to investigate the interferences for these like drugs

Keywords: Radiopaque substance, 25-OH vitamin D, interference, LC-MS/MS

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ataman GÖNEL

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300 Haliliye
Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44,

Fax : +90 (414) 318 3209

E-mail: atamangonel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 02/10/2018

Kabul tarihi / Accepted: 25/10/2018

Giriş

Radyopak maddeler, hem invaziv olan hem de invaziv olmayan tanı ve tedavi yöntemlerinde rutin olarak kullanılmaktadır. Diğer bütün ilaçlar gibi kullanım sırasında yan etki oluşturabilmektedir. Radyopak maddelerin vücutta eritrosit hasarı, endotelial hasar, tromboemboli, kan-beyin bariyerinde bozulma, vazodilatasyon, akciğer ödemisi, aritmi gibi istenmeyen klinik etkiler oluşturduğu bilinmesine rağmen, biyokimyasal ölçüm yöntemleri üzerindeki etkileri bilinmemektedir (1-3). Yüksek osmolarite ve X ışınlarını absorbe edebilme özelliğine sahip molekül yapıları nedeniyle kütle spektrometri gibi komplike ölçüm cihazlarında analitik hatalara neden olabilirler. Kanda bulunan bazı moleküllerin LC-MS/MS metodunda iyonizasyon aşamasını etkilemesiyle ortaya çıkabilen matriks etkisi ile bir çok analitin hatalı ölçümüne neden olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (4, 5). Tanı ve tedavi takibinde kullanılan testlerin hatalı ölçümü tedavi protokollerini değiştirerek morbidite ve mortalite riskini arttıracığından bu tür etkilerin ekarte edilmesi gerekir (6). Geçmişte hatalı ölçümlere bağlı tedaviden yoksun kalmış ve komplikasyona maruz hasta sayısını tahmin etmek mümkün değildir. Görüntüleme tekniklerinde sıkça kullanılan radyopak maddelerin son birkaç yılda rutin kullanıma girmiş LC-MS/MS cihazlarında analit sonuçlarını nasıl etkilediği daha önce gösterilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, 25[OH]D vitamini düzeyinin ölçümünde kullanılan ve referans metod olarak kabul edilen LC-MS/MS cihazlarında yedi farklı radyopak maddenin matriks etkisinin deneysel olarak araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Materyal: Çalışmada D vitamini ölçümü için Trimar marka kalibratör (Lot:BBL2E1) kontrol solüsyonu (Lot:BBL2E2) kullanıldı. İnterferans çalışması için Omnipaque (ioheksol, 755 mg/mL, 100 mL intravenöz enjeksiyonluk, GE healthcare), Emaray (gadopentetik asit dimeglumin tuzu, 469.01 mg/mL, 15 mL IV enjeksiyonluk çözelti), Gadot (gadodiamid, 287 mg/mL, 15 mL IV enjeksiyonluk çözelti), Optiray (ioversol, 741 mg/mL, 100mL intravenöz enjeksiyonluk), Kopaq (ioheksol, 755 mg/mL, 100 mL intravenöz enjeksiyonluk), Gadovist (gadobutrol, 604.72 mg/mL, 15 mL IV enjeksiyonluk çözelti), Gadodiem (gadodiamid, 287 mg/mL, 15 mL IV enjeksiyonluk çözelti) radyografi opak maddeleri kullanıldı. HPLC nin bütün solvent ve reaktifleri JASEM firmasından temin edildi.

Ölçüm Cihazları: Shimadzu Nexera X2 ultra yüksek performans likit kromatografi (UHPLC), Shimadzu 8045 kütle spektrometri (triple quadrupole mass spectrometer, MS/MS, Shimadzu, Japan). Cihaz verileri Shimadzu Software ile hesaplandı (Şekil1).

Örnek Hazırlama: 100 mikrolitre (uL) kontrol solüsyonu santrifüj tüpüne alındı. Üzerine 200 uL internal standart ve 50 uL distile su eklenip 5 saniye vortexle karıştırıldı. Elde edilen karışım 10.000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant vialle alınıp schimadzu 8045 LC-MS/MS cihazında ölçüldü. İnterferans çalışması için plazma üzerine 50 uL radyopak madde eklendi ve vortekslenerek ölçüm yapıldı. Her ölçüm birer dakikalık aralarla ardışık 3 tekrar ile yapıldı ve alan değerleri ve konsantrasyon değerleri Shimadzu Software ile hesaplandı. Aynı işlem 7 farklı radyopak madde için ayrı ayrı yapıldı. Her karışım için üç ölçümün alan ve konsantrasyon değerleri ortalamaları hesaplandı. Kontrol materyaline volüm genişlemesine bağlı oluşacak interferansı ekarte etmek için 50 uL distile su eklenerek elde edilen sonuçlar hedef değer olarak kabul edildi. Ticari firmaların telif hakkı nedeniyle radyopak maddelerin ticari isimleri yerine RM1'den RM7'e kadar isim kodlaması yapıldı. Çalışmada insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir kan veya doku örneği kullanılmadığı için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Bias: Radyopak madde (RM1-7) eklendikten hemen sonra yapılan ölçümde meydana gelen yüzde sapma miktarı

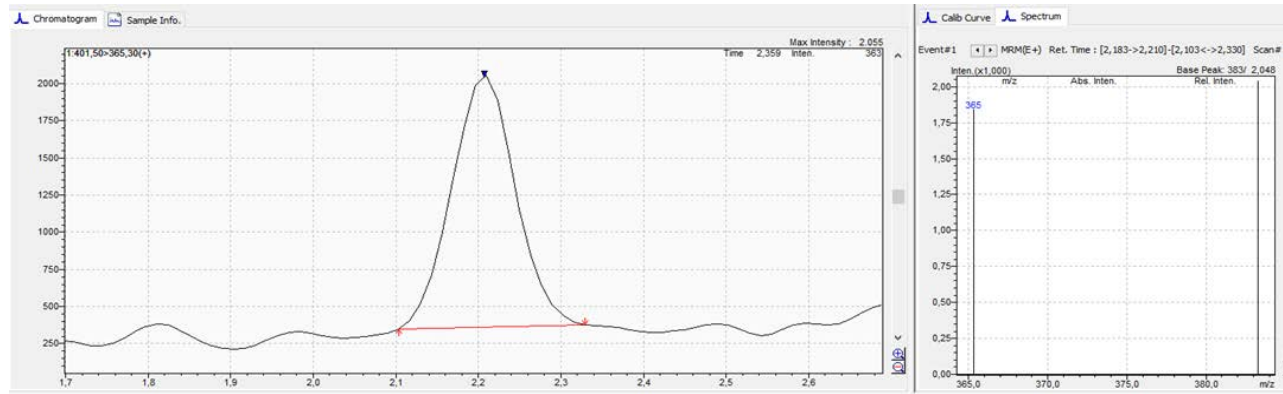
$$\text{bias} = \frac{V(\text{KM}+\text{RM}) - V(\text{KM}+\text{distile su})}{V(\text{KM}+\text{distile su})} \times 100$$

Bulgular

Radyopak maddelerin eklenmesiyle elde edilen sonuçlar ile 50 uL distile su eklenerek elde edilen hedef değer arasındaki farklar her radyopak madde için hesaplanarak sapma miktarları ve yüzdeleri (bias) kaydedildi. Tüm ölçümlerde retansiyon zamanları birbirine yakın ve beklenen zamanlarda elde edildi ve zaman kayması oluşmadı. İnternal standart kullanılarak yapılan ölçümlerde konsantrasyon aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır. 7 farklı Radyopak maddeden kaynaklı hedef değerden sapma yüzdeleri %5,14 -81,08 arasında değişiklik göstermiştir. En az sapma miktarı %5,14 ile gadabutrol (604.72 mg/mL) adlı radyopak maddede gerçekleşmiştir. Aynı miktar ioheksol (755 mg/mL) içeren 2 farklı ticari üründen RM3 eklenen materyalde RM2'ye göre 2,97 kat fazla sapma meydana gelmiştir. Gadopentetik asit dimeglumin tuzu (RM4, 469.01 mg/mL) ile yapılan çalışmada sapma %33.74 oranında gerçekleşmiştir. Aynı miktar gadodiamid (287 mg/mL) içeren iki ticari ürünle (RM5, RM6) yapılan çalışmada bariz iki farklı sonuç elde edilmiştir. RM5 ile yapılan çalışmada %10.21 oranında RM6 ile yapılan çalışmada bunun 7.94 katı kadar %81.08 oranında yanlış yüksek sonuç elde edilmiştir. İoversol (741 mg/mL) içerikli RM7 adlı madde yapılan çalışmada %43.15 oranında yanlış yüksek sonuç elde edilmiştir.

Tablo.1 Radyopak madde eklendikten sonra yapılan ölçümde meydana gelen sapma miktarları ve kullanılan etken maddeler
KM: Kontrol materyali, RM1-7: Yedi farklı ticari radyopak madde kodu

	Retansiyon Zamanı (sn)	Konsantrasyon (ng/ml)	Sapma miktarı (ng/ml)	BIAS(%)	Etken madde
KM + distile su (hedef değer)	3,434	32,68	-	-	-
KM +RM1	3,106	34,36	1,68	5,14	gadobutrol, 604.72 mg/mL
KM + RM2	3,128	36,30	3,62	11,08	ioheksol, 755 mg/mL,
KM+ RM3	3,26	43,46	10,77	32,96	ioheksol, 755 mg/mL
KM+ RM4	3,308	43,71	11,03	33,74	gadopentetik asit dimeglumin tuzu, 469.01 mg/mL
KM+ RM5	3,367	36,02	3,34	10,21	gadodiamid, 287 mg/mL
KM+ RM6	3,64	59,18	26,50	81,08	gadodiamid, 287 mg/mL
KM+ RM7	3,129	46,79	14,11	43,15	ioversol, 741 mg/mL



Şekil 1. 25[OH]D kromatogramı

Tartışma

D vitamini eksikliği tanı ve tedavisi için, depo form olan 25[OH]D seviyesinin doğru tespit edilmesi ve minimum interferansın görüldüğü yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. İmmunoassay metod rutinde sıklıkla kullanılmasına rağmen endojen ve ekzojen kaynaklı antikörlerle yarışmalı inhibisyona girmesinden dolayı hatalı ölçümlerle karşılaşılabilir (7-9). Bu nedenle doğru sonucun elde edilmesi için referans metod kullanılması hata oranlarının ve buna bağlı morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayabilir. 25[OH]D vitamini ölçümünde LC-MS/MS tekniği Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) tarafından "referans metod" olarak kabul edilmiştir (10). LC-MS/MS referans yöntem olmasına rağmen, örnek matriksteki endojen (karbonhidrat, lipidler, fosfolipitler, proteinler, safra tuzları vb.) ve ekzojen bileşenler (ilaç ve yardımcı maddeleri, laboratuvar eşyalarından süzülebilir bileşenler, analit dengeleyiciler, numune hazırlama reaktifleri) ölçüm sırasında matrix etkisi ile interferansa neden olmaktadır (11). Sayısız ksenobiyotiklerin hangi testi ne kadar etkilediğine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bu moleküller LC-MS/MS tekniğinde kandaki yoğunluğuna göre analitin iyonizasyonunu bozarak interferansa neden olur (12). Matriks etkisi adı verilen bu interferans ilk defa Tang ve Kebarle tarafından tanımlanmıştır ve analitin iyonizasyon verimliliği değiştiğinde ortaya çıkmaktadır. Matrikste bulunan diğer organik bazların konsantrasyonları arttıkça analitlerin elektrosprey tepkileri etkilenmektedir (13). Analitin iyonize olması elektrosprey iyon kaynağına giren matrikse bağlıdır. Bonfiglio ve arkadaşları bir bileşiğin kimyasal doğasının matriks etki derecesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı kütle spektrometrik koşullarda dört bileşiğin farklı polaritelerini içeren bir araştırmada, en poların en büyük iyon bastırma oranına sahip olduğu ve en az poların iyon bastırma tarafından daha az etkilendiği tespit edilmiştir (14). Görüntüleme tekniklerinde sıkça kullanılan radyopak maddelerin kanda kalma sürelerine göre ölçüm yöntemlerini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Hastanelerde klinisyen hastaları uyarmadıkça aynı gün çekimi yapılan görüntüleme tetkiklerinden sonra alınan kan örneklerindeki radyopak maddelerin yanlış yüksek veya yanlış düşük sonuçlara neden olması kuvvetle muhtemeldir. Yaptığımız deneysel interferans çalışma ile hastanelerde sıkça kullanılan 7 farklı ticari markaya sahip radyopak maddenin 25[OH]D sonuçlarını nasıl etkilediğini araştırdık. %5.14'den %81.08'e kadar farklı oranlarda yanlış yüksek sonuçlarla karşılaştık. En fazla yanlış yüksek sonuca neden olan etken madde %81.08 ile gadodiamid (RM6, 287 mg/mL) oldu. Gadodiamid (RM6, 287

lanmıştır ve analitin iyonizasyon verimliliği değiştiğinde ortaya çıkmaktadır. Matrikste bulunan diğer organik bazların konsantrasyonları arttıkça analitlerin elektrosprey tepkileri etkilenmektedir (13). Analitin iyonize olması elektrosprey iyon kaynağına giren matrikse bağlıdır. Bonfiglio ve arkadaşları bir bileşiğin kimyasal doğasının matriks etki derecesi üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı kütle spektrometrik koşullarda dört bileşiğin farklı polaritelerini içeren bir araştırmada, en poların en büyük iyon bastırma oranına sahip olduğu ve en az poların iyon bastırma tarafından daha az etkilendiği tespit edilmiştir (14). Görüntüleme tekniklerinde sıkça kullanılan radyopak maddelerin kanda kalma sürelerine göre ölçüm yöntemlerini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Hastanelerde klinisyen hastaları uyarmadıkça aynı gün çekimi yapılan görüntüleme tetkiklerinden sonra alınan kan örneklerindeki radyopak maddelerin yanlış yüksek veya yanlış düşük sonuçlara neden olması kuvvetle muhtemeldir. Yaptığımız deneysel interferans çalışma ile hastanelerde sıkça kullanılan 7 farklı ticari markaya sahip radyopak maddenin 25[OH]D sonuçlarını nasıl etkilediğini araştırdık. %5.14'den %81.08'e kadar farklı oranlarda yanlış yüksek sonuçlarla karşılaştık. En fazla yanlış yüksek sonuca neden olan etken madde %81.08 ile gadodiamid (RM6, 287 mg/mL) oldu. Gadodiamid (RM6, 287

mg/mL), 32.68 ng/ml olan hedef değeri 59.18 ng/ml olarak hatalı yüksek ölçüme neden olmuştur. Aynı oranda etken madde içeren RM5 kodlu ürünle yapılan çalışmada daha düşük oranda (%10.21) yanlış yüksek sonuç elde edilmiştir. Aynı etken maddeyi içeren iki farklı ticari üründen RM6 da meydana gelen sapma yüzdesi RM5'in 7.94 katı kadar olması ticari ürünlerde kullanılan yardımcı maddelerin konsantrasyon farklılığına bağlı olabilir. İoversol (741 mg/mL) içeren RM7 maddesiyle %43.15, gadopentetik asit dimeglumin tuzu (469.01 mg/mL) içeren RM4 maddesinde %33.74 oranında hatalı yüksek sonuç elde edilmiştir. Aynı miktar iohexsol (755 mg/mL) içeren 2 farklı ticari üründen RM3 eklenen materyalde RM2'ye göre 2.97 kat fazla sapma meydana gelmiştir. En az analitik hatanın RM1, RM2 ve RM5 ticari ürünlerinde meydana gelmesi rutin kullanımda tercih nedeni olabilir. Hatalı yüksek sonuçların elde edilmesi ölçüm sırasında iyonizasyonun belirgin şekilde değiştiğini göstermektedir. İyonizasyon etkilenmesine rağmen yakalama (retention) zamanlarında kayma gözlemlenmemiştir. Fakat analit ve radyopak madde birlikteliği ile iyonizasyon verimliliğinin değişimine bağlı interferans gerçekleşmiştir. King ve arkadaşları matriks etkisinin gaz fazına geçiş safhasında analitik iyonlar ve uçucu olmayan matriks molekülleri arasındaki yarışma sonucu olduğunu deneysel olarak gösterdiler. Analitin iyonizasyonunda bilinmeyen bir mekanizma ile uçucu olmayan moleküllerin müdahalesinin olduğu sonucuna vardılar (15).

D vitamini eksikliğinin doğru tespit edilmesi kemik rezorpsiyonunun arttığı durumun yol açacağı komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Tespit edildiğinde yerine koyma tedavisinin yapılması osteomalaziyi önleyecektir. Çalışmamızda kullandığımız radyopak maddeler yanlış tanı ve tedaviye neden olabilecek riskli bir durumu ortaya çıkarmaktadır. Hastanelerde kan alma işlemi yapılmadan önce radyopak madde uygulaması yapıp yapılmadığı sorgulanmadığından 25[OH]D düzeyinin hatalı yüksek ölçülmesi klinisyeni yanlış yönlendirilebilir. D vitamini replasmanı alan bir hastanın kontrol kanında hatalı yüksek ölçüm ile hatalı intoksikasyon tanısı, replasman tedavisinin sonlandırılmasına yol açabilir. Eksiklik olduğu halde normal sonuç da verilebilir. Asemptomatik kanser metastazı olan hiperkalsemik bir hastada D vitamini düzeylerinin yanlış yüksek verilmesi klinisyeni metastaz ön tanısından uzaklaştırıp D vitamini hipervitaminozuna yönlendirecektir. Böyle bir durumda hatalı hipervitaminoz tanısı alan ve kanser yayılımı olan hastanın müdahalesi gecikebilir.

Sonuç

LC-MS/MS yönteminin kullanıldığı ölçümlerde kanda endojen ve ekzojen kaynaklı maddelerin interferansına karşı dikkatli olunmalıdır. Bu çalışma ile hastanelerde görüntüleme tekniklerinde sıkça kullanılan yedi farklı

radyopak maddenin D vitamini sonuçlarını interfere edebileceği gösterilmiştir. Bu tür interferansları önlemek için kontrastlı görüntülemeye hemen sonra 25[OH]D ölçümü yapılmamalıdır. Bu tür hatalara maruz kalma ihtimaline karşı kontrastlı çekimlerde daha az interferansın görüldüğü gadobutrol, 604.72 mg/mL (RM1) iohexsol, 755 mg/mL (RM2), gadodiamid, 287 mg/mL (RM5) içerikli radyopak maddeler tercih edilebilir. Hastanelere radyopak ürün temininin interferans çalışmalarına göre yapılması farkında olunmadan karşılaşılan laboratuvar hatalarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Stellato C, Adkinson Jr N. Pathophysiology of contrast media anaphylactoid reactions: new perspectives on an old problem. *Allergy*. 1998;53(12):1111-3.
2. Laroche D, Namour F, Lefrancois C, Aimone-Gastin I, Romano A, Sainte-Laudy J, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy*. 1999;54:13-6.
3. Morcos SK. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Cancer Imaging: Elsevier*. 2008;2:97-106.
4. Fang N, Yu S, Ronis MJ, Badger TM. Matrix effects break the LC behavior rule for analytes in LC-MS/MS analysis of biological samples. *Experimental biology and medicine*. 2015;240(4):488-97.
5. Truffelli H, Palma P, Famigliani G, Cappiello A. An overview of matrix effects in liquid chromatography-mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews*. 2011;30(3):491-509.
6. Gönel A. Experimental investigation about impact of radioactivity on blood amino acid concentration measured through LC-MS/MS method. 2018;15(2):59-63
7. Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clinical chemistry*. 2012;58:3
8. García-González E, Aramendía M, Álvarez-Ballano D, Trincado P, Rello L. Serum sample containing endogenous antibodies interfering with multiple hormone immunoassays. *Laboratory strategies to detect interference*. *Practical laboratory medicine*. 2016;4:1-10.
9. Ismail AA. A radical approach is needed to eliminate interference from endogenous antibodies in immunoassays. *Clinical chemistry*. 2005;51(1):25-6.
10. Binkley N, Sempos CT. Standardizing vitamin D assays: the way forward. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(8):1709-14.
11. Kim H-J, Kang J-S. Matrix effects: Hurdle for development and validation of bioanalytical LC-MS methods in biological samples analyses. *Biodesign*. 2016;4(2):46-58.
12. Taylor PJ. Matrix effects: the Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Clinical biochemistry*. 2005;38(4):328-34.
13. Tang L, Kebarle P. Dependence of ion intensity in electrospray mass spectrometry on the concentration of the analytes in the electrosprayed solution. *Analytical chemistry*. 1993;65(24):3654-68.
14. Bonfiglio R, King RC, Olah TV, Merkle K. The effects of sample preparation methods on the variability of the electrospray ionization response for model drug compounds. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 1999;13(12):1175-85.
15. King R, Bonfiglio R, Fernandez-Metzler C, Miller-Stein C, Olah T. Mechanistic investigation of ionization suppression in electrospray ionization. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 2000;11(11):942-50.

Biyofilm pozitif *Staphylococcus epidermidis* icaa gen ekspresyonuna, *Lactobacillus acidophilus* atcc 4356 kökeninin etkisinin in-vitro incelenmesi

Investigation of in-vitro effects of *Lactobacillus acidophilus* atcc 4356 strain on icaa gene expression of biofilm positive *Staphylococcus epidermidis*

Mehmet DEMİRCİ¹  Akın YİĞİN² 

¹ Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Turkey

² Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: *Staphylococcus epidermidis* biyofilm oluşumu, bu bakterilerin antibakteriyel ilaçlara ve bağışıklık sistemi savunmasına karşı koruyan önemli bir bariyer görevi oluşturmaktadır. IcaA geni bunun oluşumu için önemlidir. *Lactobacillus* türlerinin probiyotik etkileri bilinmektedir. Bizde çalışmamızda, CRA yöntemi ile biyofilm pozitifliği saptanan *S. epidermidis* kökenlerinin icaA gen ekspresyonuna, *L. acidophilus* ATCC 4356 kökeninin in-vitro etkisinin incelenmesi amaçladık.

Materyal ve metod: Haziran – Aralık 2017 döneminde klinik örneklerden izole edilmiş olan ve CRA metodu ile biyofilm üretimi pozitif olarak saptanan yirmi (20) *S. epidermidis* kökeni çalışmamıza dahil edildi. CRA'da siyah pozitif kolonilerden, 2 McFarland'lık süspansiyonundan 250 µL alınarak, *L. acidophilus* içeren ve içermeyen 2 tüpe ilave edildi ve %5CO₂'li ortamda 37°C'da inkübasyona bırakıldı. Inkübasyonun 6. saatinde, tüplerden RNA izolasyonları gerçekleştirildi. cDNA sentezi sonrası, spesifik primerler ile LightCycler480 sisteminde real-time PCR yöntemi ile çalışıldı. Gruplara ait sonuçlar delta delta Ct yöntemi ile oluşturularak, Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: *L. acidophilus* ATCC 4356 etkileşimi sonrasında *S. epidermidis* kökenlerinde icaA gen ekspresyon seviyesinde gözlenen upregulasyon, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p < 0.0001$).

Sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda, in-vitro olarak, biyofilm yeteneği olan *S. epidermidis* kökenlerinin probiyotik etkili *L. acidophilus* ile etkileşimi sonrası icaA gen ekspresyon düzeyinde upregulasyon gösterdiğini saptadık. Diğer probiyotikleri de kapsayacak şekilde daha geniş kapsamlı bakteri-bakteri etkileşimi çalışmalarının yapılarak yeni stratejilerin geliştirilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *Lactobacillus acidophilus*, Biyofilm, *Staphylococcus epidermidis*, icaA gen ekspresyonu

Abstract

Background: The formation of *Staphylococcus epidermidis* biofilm is an important barrier to protecting these bacteria against antibacterial drugs and defense of the immune system. IcaA gene is important for the formation of this. The probiotic effects of *Lactobacillus* species are known. Aim of this study was to investigate the in-vitro effect of *L. acidophilus* ATCC 4356 genotype on the expression of the icaA gene in *S. epidermidis* strains, which were found to be positively biofilm with CRA method.

Material and Methods: Between June and December 2017, Twenty (20) *S. epidermidis* strains isolated from clinical specimens and detected as positive for biofilm production by CRA method were included the study. 250 µL of 2 McFarland suspension of black-positive colonies from the CRA were added to 2 vials containing with and without *L. acidophilus* and incubation was carried out at 37°C in 5% CO₂. At the 6th hour of incubation, RNA was isolated from these tubes. After cDNA synthesis, real-time PCR was performed on the LightCycler480 system with specific primers. The results of groups by delta delta Ct method were statistically analyzed by Mann-Whitney U test.

Results: The upregulation at the level of icaA gene expression in *S. epidermidis* strains after *L. acidophilus* ATCC 4356 interaction was found statistically significant ($p < 0.0001$) according to without *L. acidophilus*.

Conclusions: In conclusion, our study showed that in-vitro biofilm strains of *S. epidermidis* showed upregulation of icaA gene expression ratio after interaction with probiotic *L. acidophilus*. We believe that new strategies can be developed by conducting broader, bacterial-bacterial interaction studies, including other probiotics.

Keywords: *Lactobacillus acidophilus*, Biofilm, *Staphylococcus epidermidis*, icaA gene expression

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet DEMİRCİ

Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Beylikdüzü,
İstanbul, Türkiye

Tel: +90 533 710 6295,

E-mail: demircimehmet@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 26.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

Giriş

Staphylococcus epidermidis, koagülaz-negatif stafilokok grubunun bir üyesidir ve her insanın mikrobiyotasında kommensal olarak yer almaktadır (1). insanda özellikle deri mikrobiyotasında en fazla miktarda bulunan bakterilerden birisidir (2). Ancak, insanda tıbbi girişimler gibi vucut bütünlüğünde bozulmalar sonrası tıbbi cihazların kullanımı ile birlikte, S.epidermidis önemli bir fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkar (3). S.epidermidis ve diğer koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu çoğu hastalık kronik bir karakterdedir ve cihazla ilişkili enfeksiyonlar (intravasküler kateter veya prostetik eklem enfeksiyonları gibi) ve bunların komplikasyonları olarak ortaya çıkar (4). Bu durumda, kullanılan tıbbi cihaz, enfeksiyonu kolaylaştırabilir, çünkü cerrahi alana yanlışlıkla sokulan herhangi bir S. epidermidis, tıbbi cihazın yüzeyine hızla yapışıp birikebilir. Yüzey ilişkili olarak gelişen bu bakteri artışı, biyofilm oluşumu olarak bilinir (5). Yapışkan özellikleri olan çok çeşitli yüzey proteinleri, S.epidermidis'in farklı yüzeylere yapışmasını sağlar (6). Birçok S. epidermidis kökeni, biyofilmdaki bakterileri birbirine bağlayan eksopolisakarit PIA (polisakarit hücreler arası adhesin) sentezinde yer alan proteinleri kodlayan icaADBC operonunu taşır (6). Operonun süreci, icaADBC genlerinin farklı kombinasyonlarını ve bir şeker vericisi olarak UDP-GlcNAc'yi ifade eden S. carnosus'un rekombinant suşlarında ayrıntılı bir çalışma ile incelenmiştir (7). IcaA, glikoziltransferaz 2 ailesine ait, 412 aminoasitlik ve dört transmembran alanına sahip entegre bir membran proteindir ve 20 GlcNAc birimine kadar β -1,6'ya bağlı GlcNAc oligosakkaritlerinin sentezini yönlendirir (1). Probiyotiklerin, insan vücudunda, erken mikrobiyota oluşumunu teşvik etmek için önemli bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir, büyüme, immünolojik homeostazın stabilizasyonu etkileri dolayısıyla enfeksiyon ve atopik hastalıkların riskini azaltmada yararlı etkileri olabileceği son yıllarda düşünülmektedir (8). Klinik çalışmalar, Lactobacillus türlerinin probiyotik etkilerini göstermiştir (9). Bizde bu bilgiler ışığında, çalışmamızda, Congo red agar (CRA) yöntemi ile biyofilm pozitifliği saptanan S. epidermidis kökenlerinin icaA gen ekspresyonuna, L. acidophilus ATCC 4356 kökeninin in-vitro etkisinin incelenmesini amaçladık.

Materyal ve Metod

Haziran – Aralık 2017 döneminde klinik örneklerden izole edilmiş olan ve Congo red agar (CRA) metodu ile (10) biyofilm üretimi pozitif olarak saptanan 20 S. epidermidis kökeni çalışmamıza dahil edildi. Congo red agar besiyerinde biyofilm üretimi pozitifliği gösteren siyah kolonilerinden, steril tuzlu su içinde hazırlanan 2 McFarland'lık süspansiyonundan 250 μ L alınarak, içeriğinde triptik soy broth (TSB) besiyeri bulunan 2 tüpe ilave edildi. 1. tüpte 106 CFU/mL miktarında Lactobacillus acidophilus ATCC

4356 bulunurken, 2 besiyerinde Lactobacillus bulunmuyordu. Her iki tüp %5 CO₂'li ortamda 37°C'da inkübasyona bırakıldı. S.epidermidis ATCC 35984 kökeni, kontrol köken olarak tüm çalışmalarda kullanıldı ve bu köken içinde işlem uygulandı. Tüpler, inkübasyonun 6. saatinde, etüvden alınarak RNA izolasyonu gerçekleştirildi. RNA izolasyonları, High Pure RNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, GmBH, Mannheim, Almanya) kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda yapıldı. RNA'lar cDNA işlemi yapıncaya kadar -80°C'da saklandı. RNA'lardan cDNA sentezi için öncelikle spektrofotometrik okumaları Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, MA, Amerika) cihazında üretici direktifleri kullanılarak yapıldı. 100 ng/ μ L RNA'lardan, First Strand cDNA synthesis kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanarak üretici direktifleri doğrultusunda komplementer DNA'lar (cDNA) hazırlandı. cDNA'lar real-time PCR aşamasına kadar -20°C'da saklandı. icaA gen ekspresyonlarının tespiti için; icaA bölgesine spesifik; icaA-1 F (GGAAGTTCTGATAACTACTGCTG) ve icaA-1 R (GATGCTTGTTT-GATTCCCTC) ile referans gen olarak kullanılan (giraz B) gyrB bölgesine spesifik; gyrB-3 F (GGAGGTTAAATTCG-GAGGT) ve gyrB-3 R (CTTGATGATAAATCGTGCCA) primerleri real-time PCR'da kullanıldı (11). LightCycler 480 II (Roche Diagnostics, GmBH, Mannheim, Almanya) sisteminde LightCycler 480 Sybr green I master (Roche Diagnostics, GmBH, Mannheim, Almanya) kiti kullanılarak icaA gen ekspresyonu çalışması gerçekleştirildi. gyrB geni çalışmada referans gen olarak kullanıldı ve Livak ve Schmittgen'in (12) $\Delta\Delta$ Ct yöntemine göre gen ekspresyon oranları çıkartılarak Lactobacillus acidophilus'un, S. epidermidis icaA gen ekspresyonu üzerine in-vitro etkisi kontrol edildi. Sonuçlar IBM SPSS versiyon 20 programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen ve L. acidophilus ATCC 4356 kökeni ile etkileşimi sonrası incelenen biyofilm etkinliği pozitif 20 S. epidermidis kökeninin icaA gen ekspresyon sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir.

L. acidophilus ATCC 4356 etkileşimi sonrasında S. epidermidis kökenlerinde icaA gen ekspresyon seviyesinde gözlenen upregulasyon, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p < 0.0001$). (Tablo 2).

Tartışma

S.epidermidis biyofilm oluşumu için poli-N-asetilglukozamin (PNAG) üretimi çok önemlidir ve icaADBC operon kümesinin gen ürünleri aracılığı ile biyofilm sentezi gerçekleştirilir (13). Biyofilm oluşumu, bu bakterileri antibakteriyel ilaçlara ve bağışıklık sistemi savunmasına karşı koruyan önemli bir bariyer görevi oluşturmaktadır (14).

Tablo 1. L. acidophilus ATCC 4356 kökeni ile etkileşimi sonrası S. epidermidis kökenlerinin real-time PCR delta delta Ct yöntemi ile icaA gen ekspresyonu sonuçları

No	L. acidophilus ATCC 4356	
	Pozitif	Negatif
1	1.32	0.68
2	1.17	0.59
3	1.43	0.74
4	1.54	0.79
5	1.69	0.76
6	1.23	0.54
7	1.36	0.59
8	1.24	0.48
9	1.32	0.65
10	1.19	0.51
11	0.98	0.46
12	1.24	0.59
13	1.41	0.71
14	1.15	0.64
15	1.24	0.41
16	1.18	0.57
17	1.21	0.61
18	1.03	0.58
19	0.96	0.44
20	1.32	0.42

Tablo 2. S.epidermidis kökenlerinin, L.acidophilus ATCC 4356 kökeni varlığında icaA gen ekspresyon düzeylerinin dağılımı

	L. acidophilus ATCC 4356		
	Pozitif	Negatif	P**
Ortalama+SS*	1.25±0.18	0.61±0.14	0.0001
Min - Max	0.96-1.69	0.41-1.00	
SE*	0.39	0.31	

*SS: Standart sapma, SE: Standart Hata, Min: Minimum, Max: Maksimum. **Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

S. epidermidis, tıbbi cihazlar gibi kalıcı biyomateryal ile ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir patojen olduğu için (14), bunun biyofilm üretimini azaltımını sağlayacak stratejiler geliştirilmesi bu enfeksiyonların önlenmesi için önemlidir.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, Crawford ve ark.(15), 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada 16 S. epidermidis kökeninde bizim çalışmamızdaki gibi gyrB referans geni kullanarak 0.6 düzeyinde icaA gen ekspresyonu saptadıkları görülmektedir. Bu çalışmamız da saptadığımız 0.61 düzeyine oldukça benzer olduğu görülmektedir.

Probiyotik etkileri dolayısıyla Lactobacillus kullanılarak yapılan etkileşim çalışmalarında sıklıkla S. aureus türünün incelendiği ve S. epidermidis kökenleri için böyle bir çalışmanın yapılmadığı araştırılan literatürlerde gözlenmiştir (16,17).

Her ne kadar aynı yönde bir etkileşim olmasa da; Nuryastuti ve ark. (11), 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında

tarçın yağının S. epidermidis icaA gen ekspresyonunu bazı örneklerde rölaf olarak 40 kat kadar düşürdüğünü göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da L. acidophilus ATCC 4356 kökeni icaA gen ekspresyon düzeyini 2 kat düzeyinde arttırdığı görülmektedir. Aradaki upregulasyon farkının nedenini, tarçının antimikrobiyal etkinliğinin olması kaynaklı olduğu kanaatindeyiz. Bu düşüncemizi destekler nitelikte olan bir başka çalışmada, Reiter ve ark. (18) 2015 yılında, linozolid'in S. epidermidis icaA gen ekspresyonu düzeyine etkisini incelemişler ve bu antibiyotikle etkileşimi sonrası kökenlerde icaA gen ekspresyon düzeyinin 5.18 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Yine bir başka çalışmada da, Szczuka ve ark. (19), siprofloksasin'in etkisini incelemişler ve S. epidermidis'in bu antibiyotikle etkileşimi sonrası icaA gen ekspresyon düzeyini arttırdığını göstermişlerdir.

Holz ve ark. (20), 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada, L. brevis ekstraktlarının insan deri florasına uygulandıklarında, etkileri ile S. epidermidis'in çoğalmasının arttığını vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda, L. acidophilus ile etkileşiminde S. epidermidis, antimikrobiyallerle karşılaşmasına benzer bir tepki vermiş olmasına karşın bunun nedeninin de, probiyotik etkileri düşünülen her Lactobacillus türünün etkileşimlerinde farklılıklar ortaya çıkarabileceği fikrini bize düşündürmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda, in-vitro olarak, biyofilm yeteneği olan S. epidermidis kökenlerinin probiyotik etkili L.acidophilus ile etkileşimi sonrası icaA gen ekspresyon düzeyinde upregulasyon gösterdiğini saptadık. Biyofilm yeteneği S. epidermidis'lerin tıbbi cihazlarla olan enfeksiyonlarında önemli virülans yeteneklerinden birisi olduğu için, L. acidophilus'un bu yönde kullanılamayacağını bize düşündürmüştür. Diğer probiyotikleri de kapsayacak şekilde daha geniş kapsamlı bakteri-bakteri etkileşimi çalışmalarının yapılarak yeni stratejilerin geliştirilebileceği kanaatindeyiz.





Kaynaklar

1. Büttner H, Mack D, Rohde H. Structural basis of Staphylococcus epidermidis biofilm formation: mechanisms and molecular interactions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015; 5:14. doi:10.3389/fcimb.2015.00014.
2. Otto M. Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. *Seminars in Immunopathology*. 2012; 34(2):201-214. doi:10.1007/s00281-011-0296-2.
3. Sabaté Brescó M, Harris LG, Thompson K, et al. Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in Staphylococcus epidermidis Device-Related Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8:1401. doi:10.3389/fmicb.2017.01401.
4. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(1):73-98. doi: 10.1016/j.idc.2008.10.001.
5. Hogan S, Stevens NT, Humphreys H, O'Gara JP, O'Neill E. Current and future approaches to the prevention and treatment of staphylococcal medical device-related infections. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(1):100-13.
6. Salgueiro VC, Iorio NLP, Ferreira MC, Chamon RC, dos Santos KRN. Methicillin resistance and virulence genes in invasive and

- nasal Staphylococcus epidermidis isolates from neonates. BMC Microbiology. 2017; 17:15. doi:10.1186/s12866-017-0930-9.
7. Gerke C, Kraft A, Süßmuth R, Schweitzer O, Götz F. Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the Staphylococcus epidermidis polysaccharide intercellular adhesin. J Biol Chem. 1998; 273(29):18586-93.
 8. Härtel C, Pagel J, Spiegler J, et al. Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis probiotics are associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. Scientific Reports. 2017; 7:5633. doi:10.1038/s41598-017-06161-8.
 9. Sun B, Hu C, Fang H, Zhu L, Gao N, Zhu J. The Effects of Lactobacillus acidophilus on the Intestinal Smooth Muscle Contraction through PKC/MLCK/MLC Signaling Pathway in TBI Mouse Model. Hu W, ed. PLoS ONE. 2015; 10(6):e0128214. doi:10.1371/journal.pone.0128214.
 10. Hou W, Sun X, Wang Z, Zhang Y. Biofilm-forming capacity of Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, and Pseudomonas aeruginosa from ocular infections. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53(9):5624-31. doi: 10.1167/iovs.11-9114.
 11. Nuryastuti T, van der Mei HC, Busscher HJ, Irvati S, Aman AT, Krom BP. Effect of Cinnamon Oil on icaA Expression and Biofilm Formation by Staphylococcus epidermidis. Applied and Environmental Microbiology. 2009; 75(21):6850-6855. doi:10.1128/AEM.00875-09.
 12. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001; 25(4):402-8.
 13. Solati SM, Tajbakhsh E, Khamesipour F, Gugnani HC. Prevalence of virulence genes of biofilm producing strains of Staphylococcus epidermidis isolated from clinical samples in Iran. AMB Express. 2015; 5:47. doi:10.1186/s13568-015-0134-3.
 14. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of Staphylococcus epidermidis. Future microbiology. 2010; 5(6):917-933. doi:10.2217/fmb.10.56.
 15. Crawford EC, Singh A, Metcalf D, Gibson TW, Weese SJ. Identification of appropriate reference genes for qPCR studies in Staphylococcus pseudintermedius and preliminary assessment of icaA gene expression in biofilm-embedded bacteria. BMC Research Notes. 2014; 7:451. doi:10.1186/1756-0500-7-451.
 16. Prince T, McBain AJ, O'Neill CA. Lactobacillus reuteri Protects Epidermal Keratinocytes from Staphylococcus aureus-Induced Cell Death by Competitive Exclusion. Applied and Environmental Microbiology. 2012; 78(15):5119-5126. doi:10.1128/AEM.00595-12.
 17. Johansson MA, Björkander S, Mata Forsberg M, et al. Probiotic Lactobacilli Modulate Staphylococcus aureus-Induced Activation of Conventional and Unconventional T cells and NK Cells. Frontiers in Immunology. 2016; 7:273. doi:10.3389/fimmu.2016.00273.
 18. Reiter KC, Sant'Anna FH, d'Azevedo PA. Upregulation of icaA, atlE and aap genes by linezolid but not vancomycin in Staphylococcus epidermidis RP62A biofilms. Int J Antimicrob Agents. 2014; 43(3):248-53. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.003.
 19. Szczuka E, Jabłońska L, Kaznowski A. Effect of subinhibitory concentrations of tigecycline and ciprofloxacin on the expression of biofilm-associated genes and biofilm structure of Staphylococcus epidermidis. Microbiology. 2017; 163(5):712-718. doi:10.1099/mic.0.000453.
 20. Holz C, Benning J, Schaudt M, Heilmann A, Schultchen J, Goelling D, Lang C. Novel bioactive from Lactobacillus brevis DSM17250 to stimulate the growth of Staphylococcus epidermidis: a pilot study. Benef Microbes. 2017; 8(1):121-131. doi: 10.3920/BM2016.0073.

Total diz artroplastisinde periartiküler enjeksiyon deneyimlerimiz

Periarticular injection experience in total knee arthroplasty

Nuray ALTAY¹ , Mehmet Akif ALTAY² , Evren BÜYÜKFIRAT¹ , Mahmut Alp KARAHAN¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada amacımız, total diz artroplastisinde periartiküler enjeksiyonun ameliyat sonrası ağrı kontrolündeki etkilerini araştırmak ve deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Mart 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında diz osteoartriti tanılı, TDA elektif cerrahisi geçiren 110 hasta dahil edildi. Hastalara implantasyondan sonra 20 mL %0,5 bupivakain HC1 (toplam 100 mg) periartiküler enjeksiyon uygulandı. Hastaların postoperatif ağrı düzeyleri görsel analog skalası (Visual Analog Scala, VAS) ile postoperatif 30 dk ve 1, 2, 4 ve 6. saatlerde değerlendirildi. Ağrı şikâyeti olan hastalara tek doz Petidin HC1 0,1 mg / kg IM yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 64, en genç hasta 53, en yaşlı hasta 72 yaşında idi. Kadın hasta sayısı daha fazla idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 24 bulundu. Hastaların VAS değerleri ortalamaları 30. dk'da 3.9, 1. saatte 4.3, 2. saatte 4.5, 4. saatte 5.3, 6. saatte ise 6.1 idi.

Sonuç: TDA sonrası periartiküler bupivakain enjeksiyonunun postoperatif analjezi sağladığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Total diz artroplastisi, Periartiküler enjeksiyon, Bupivakain.

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the effects of periarticular injection on postoperative pain control in total knee arthroplasty and to share our experience.

Material and Methods: Between March 2013 and December 2015, 110 patients with knee osteoarthritis who underwent TDA elective surgery were included in our study. Patients underwent periarticular injection of 20 mL of 0.5% bupivacaine HCl (100 mg total) after implantation. Postoperative pain levels of the patients were evaluated with visual analog scale (Visual Analog Scala, VAS) and postoperative 30 min and 1, 2, 4 and 6 hours.

Results: The mean age of the patients was 64 years, the youngest patient was 53 years and the oldest patient was 72 years old. The number of female patients was higher. The body mass index (BMI) average was 24. The mean VAS values of the patients were 3.9 at 30 minutes, 4.3 at the 1st hour, 4.5 at the second hour, 5.3 at the 4th hour and 6.1 at the 6th hour. Patients with pain administered one dose of Pethidine HCl 0.1 mg / kg IM

Conclusions: It shows that postoperative periarticular bupivacaine injection provides postoperative analgesia after TKA.

Keywords: Total knee arthroplasty, Periarticular injection, Bupivacaine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Nuray ALTAY

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü,
Haliliye/Şanlıurfa

Tel: +90 (414) 318 54 68

E-mail: nurayaltay@ymail.com

Geliş tarihi / Received: 17.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Total diz artroplastisi (TDA) ciddi eklem hastalıkları olan hastalar için önemli bir tedavidir.

Ağrı ve fonksiyon bozukluğu olan hastaların yaklaşık %90'ı TDA'dan sonra iyileşme gösterir. Çoğu hasta (% 85) postoperatif dönemde küratif cerrahi tedaviden ve yaşam kalitesinden çok memnundur (1,2). Ancak, postoperatif ağrı postoperatif rehabilitasyon üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir (3,4). Ameliyat sonrası ağrı, hastanın rehabilitasyon işlemlerini etkileyen egzersizler hakkında endişelerini artırır. Ayrıca, birçok analjeziğin klinik uygulama yöntemleri sınırlıdır (5,6). Bu nedenle, etkili ve güvenli analjezik yöntemlerin belirlenmesi önemli bir sorundur. TDA sonrası periartiküler enjeksiyon ağrının etkili bir şekilde önlenmesini sağlar ve lokal uygulandığı için sistemik yan etkileri de düşüktür. Bu çalışmada total diz artroplastisinde periartiküler enjeksiyonun etkilerini ve deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmamıza Mart 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında diz osteoartriti tanılı, TDA elektif cerrahisi geçiren 110 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilenler; 45 yaş üstü, ASA(American Society of Anesthesiologists physical status) skoru I veya II olarak sınıflandırılan, vücut kitle indeksi (VKİ) 25–35 olan, çalışma amaçlarını tam olarak anlayan ve katılmayı kabul eden hastalardı. Bu çalışmaya, kullanılan ilaca karşı alerjisi olanlar, ameliyattan 24 saat önce analjezik veya non-steroid anti-enflamatuar ilaç kullananlar, ağır sistemik hastalığı olanlar, bilateral ameliyat geçirenler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar, premedikasyon için midazolam 0.01 mg / kg intramüsküler (IM) yapıldıktan sonra ameliyathaneye nakledildi. Ameliyathane odasında periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı (NIBP) ve elektrokardiyogram (EKG) monitorizasyonu yapıldı. Hastaların hepsine genel anestezi olarak remifentanil 1 mg / kg IV, propofol 2 mg / kg IV ve rokuronyum 0.5 mg / kg IV yapıldı ve yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal tüp yerleştirildi. Anestezi devamı % 50/ % 50 O₂'de % 1–3 desfluran ile sağlandı. İdrar sondası yerleştirildi. Tüm hastalarda cerrahi turnike uygulandı, cerrahi işlem ön orta hat kesigi prosedürü ile ve aynı cerrah tarafından yapıldı. Hastalara implantasyondan sonra 20 mL % 0.5 bupivakain HC1 (toplam 100 mg) periartiküler enjeksiyon uygulandı. Periartiküler enjeksiyonlar, arka kapsül (5 mL), medial kapsül / sinoviyum / periosteum (5 mL), kuadriseps tendon (5 mL) ve lateral kapsül / sinovium / periosteum (5 mL) içine uygulandı. Hiçbir hastaya hasta kontrollü analjezi veya periferik sinir bloğu yapılmadı.

Hastaların postoperatif ağrı düzeyleri görsel analog skalası (Visuel Analog Scala, VAS) ile postoperatif 30 dk ve 1, 2, 4 ve 6. saatlerde değerlendirildi. Ağrının klinik değerlendirilmesi 100 mm'lik VAS (0 mm, ağrı yok; 100 mm, en kötü

ağrı) kullanılarak ölçüldü. 50'den yüksek VAS skoru ile belirtilen ve herhangi bir ağrı şikayeti olan hastalara tek doz Petidin HC1 0,1 mg / kg IM yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± SD olarak ifade edildi.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 64, en genç hasta 53, en yaşlı hasta 72 yaşında idi. Kadın hasta sayısı daha fazla idi. Vücut kitle indeksi(VKİ) ortalaması 24 bulundu.

VAS değerleri Tablo II' de gösterilmiştir. Hastaların VAS değerleri ortalamaları 30. dk'da 3,9, 1. saatte 4,3, 2. saatte 4,5, 4. saatte 5,3, 6. saatte ise 6,1 idi. Hastaların 4. saatten sonra ağrı düzeyleri arttı. VAS değeri 5'ten yüksek olanlara analjezik ilaç uygulandı.

Çalışmamızda periartiküler bupivakain enjeksiyonlara bağlı herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi. Enfeksiyonla karşılaşmadı. Hiçbir hastada herhangi bir yan etki gelişmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Yaş	64±10
Cinsiyet (K/E)	62/48
Taraf (Sağ/Sol)	67/53
VKI	24.09 ± 3.11

Tablo 2. Hastaların VAS değerleri

VAS değerleri	n: 110
Postop 30. Dk	3.9 ± 1.2
Postop 1. saat	4.3 ± 1.2
Postop 2.saat	4.5 ± 1.3
Postop 4. saat	5.3 ± 0.9
Postop 6.saat	6.1 ± 1.1

Tartışma

Bu çalışmada, TDA sonrası postoperatif ağrı kontrolü için periartiküler bupivakain enjeksiyonunun etkinliği, VAS skorları postoperatif 30 dakika ve 1, 2, 4 ve 6 saatlerde değerlendirildi. Bu çalışmanın ana sonuçları aşağıdaki gibiydi. Birincisi, bupivakainin periartiküler enjeksiyonları, TDA sonrası hızlı postoperatif ağrı kontrolü sağlar. Tüm hastalarda ilk 4 saatteki VAS skorları 5'ten düşüktü ve herhangi bir analjezik ihtiyaçları olmadı. İkincisi, TDA sonrası ağrı kontrolü için periartiküler bupivakain enjeksiyonu güvenli ve etkin bir yöntemdir.

TDA sonrası erken dönemde etkili postoperatif analjezi yönetimi erken fonksiyonel sonuçlar ve hasta memnuniyeti için çok önemlidir. Dahası, hastanın iş ve günlük yaşam aktivitelerine dönme kabiliyetini ve süresini etkiler. Travmanın serbest sinir uçlarını ve afferent nosiseptörleri harekete geçirmesinden dolayı, ağrı kaynakları hem eklem içi hem

de kapsüller yapılarıdır; bunun ardından bradikinin, histamin ve serotonin gibi enflamatuar faktörler hasarlı hücrelerden salınır. Bitişik kapsüller alanın lokal anesteziyle ek infiltrasyonu, nosisepsiyonun bloke edilmesine yardımcı olur (7). Bir TDA sırasında cerrahi travma, sinir sisteminin tepkisini iki şekilde değiştirir: periferik sensitizasyon, afferent nosiseptif nöronların eşliğini azaltır ve merkezi sensitizasyon, spinal nöronların uyarılabilirliğini artırır (8). Primer hiperaljezi ve ağrı ve iltihaplı doku mediyatörlerinin kurulması ile yapılan nosiseptif aktivite, bölgedeki deri kesiklerinden uzaklaşarak ağrıyı yaymaktadır (9). Çoğu postoperatif ağrı, cerrahi doku yaralanmasından kaynaklanır. Periartiküler bupivakain enjeksiyonu, nosiseptif dürtülerin merkezi sinir sistemine ulaşmasını önler (10). Çalışmamızda, periartiküler enjeksiyonların, eklem içi ve kapsüller alanlardaki ağrının kaynağını bloke ederek ağrı algısını azalttığı gösterilmiştir. Periartiküler enjeksiyonların TDA'yı takiben postoperatif ilk 4 saatte etkili analjezi sağladığına inanıyoruz.

TDA sonrası epidural analjezi ve periferik sinir bloklarının iyi bir etkinlikle ağrıyı kontrol ettiği bildirilmiştir. Bu teknikler yaygın olarak kullanılmasına rağmen, her ikisi de azalmış kas kontrolü, sinir hasarı ve lokal enfeksiyon dahil olmak üzere hem lokal hem de sistemik yan etkilere sahiptir (11). Ayrıca, bu prosedürler çalışma süresini artırır ve iyi eğitilmiş bir hekime ihtiyaç duyar (12, 13). Biz çalışmamızda periartiküler enjeksiyon uygulanmasının kolay, etkili, komplikasyona neden olmayan, iyi kas kontrolü sağlayan ve postoperatif ilk 4 saatte ağrıyı etkin bir şekilde azaltan bir yöntem olduğunu gözlemledik. Ayrıca bu enjeksiyon diğer perioperatif analjezik prosedürlerle karşılaştırıldığında çalışma süresini artırmaz. Hastalarımızın erken dönemde mobilize olduğunu ve günlük aktivitelerine daha kısa sürede ulaştıklarını gözlemledik.

TDA sonrası postoperatif ağrı kontrolü için periartiküler enjeksiyon düşünülmelidir. TDA sonrası postoperatif ağrının azaltılması için periartiküler enjeksiyon tekniği bildirilmiş ve iyi sonuçlar elde edilmiştir (13). Bazı çalışmalarda kesikli enjeksiyonların periartiküler enjeksiyonların etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (14). Busch ve arkadaşları, postoperatif 12. saatte hasta kontrollü analjezi gereksiniminin azaldığını ve enjeksiyon yapılmayan hastalara göre perioperatif periartiküler enjeksiyon uygulanan total diz replasmanı yapılan hastalarda daha düşük ağrı skoru bildirmişlerdir (8).

Literatürdeki tüm çalışmalar, lokal anestezi, anti-enflamatuarlar ve kortikosteroidler ile birlikte kullanılan periartiküler ve insizyonel enjeksiyonları araştırmıştır (8, 16, 17). Ancak bu ilaçların lokal anesteziyle birlikte kullanıldığında yan etkileri bildirilmiştir. Böylece, çoklu ilaçların yan etki olasılıkları artmaktadır. Bizim çalışmamız TDA sonrası postoperatif ağrı kontrolü için periartiküler enjeksiyonda tek başına bupivakainin uygulandığı ilk çalışmadır. Periartiküler enjeksiyonda tek başına bupivakain uygulaması ilk 4 saat yeterli postoperatif analjezi sağlamış ve yan etki gözlenmemiştir. Tek ilaç kullanımının etkili ve yan etki sıklığının az

olduğu görüşündeyiz.

Çalışmamız, TDA sonrası postoperatif analjezi için periartiküler enjeksiyonda tek başına bupivakain enjeksiyonunun etkili olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımızı doğrulamak için periartiküler enjeksiyonlarda bupivakain kullanılan daha büyük, prospektif, randomize karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Specht K, Kjaersgaard Andersen P, Kehlet H, Wedderkopp N, Pedersen BD. High patient satisfaction in 445 patients who underwent fast-track hip or knee replacement. *Acta Orthop.* 2015;86(6):702-7.
2. Song MH, Kim BH, Ahn SJ, Yoo SH, Kang SW, Kim YJ, et al. Periarthicular injections of local anaesthesia can replace patient-controlled analgesia after total knee arthroplasty: a randomised controlled study. *Int Orthop.* 2016;40(2):295-9.
3. Fu P, Wu Y, Wu H, Li X, Qian Q, Zhu Y. Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty - a randomized controlled trial. *Knee.* 2009;16(4):280-4.
4. Andersen LJ, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty: a randomized double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketorolac, and adrenaline wound infiltration. *Acta Orthop.* 2007;78(2):187-92.
5. Albert TJ, Cohn JC, Rothman JS, Springstead J, Rothman RH, Booth RE Jr. Patient-controlled analgesia in a postoperative total joint arthroplasty population. *J Arthroplasty.* 1991;6 (Suppl):23-8.
6. Singelyn FJ, Gouverneur JM. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: i.v. PCA with morphine, patient-controlled epidural analgesia, or continuous "3-in-1" block?: a prospective evaluation by our acute pain service in more than 1,300 patients. *J Clin Anesth.* 1999;11(7):550-4.
7. Avramov MN, Badrinath S. Anesthesia and postoperative pain. In: Miller MD, Cole BJ (eds) *Textbook of arthroscopy.* Saunders, Philadelphia, 2004: 55-62.
8. Busch CA, Shore BJ, Bhandari R, et al. Efficacy of periarthicular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(5):959-63.
9. Eroglu A, Saracoglu S, Erturk E, Kosucu M, Kerimoglu S. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control and outpatient status after arthroscopic knee surgery under a low dose of spinal anaesthesia. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(11):1487-95.
10. Lohsiriwat V, Lert-akyamanee N, Rushatamukayanunt W. Efficacy of pre-incisional bupivacaine infiltration on postoperative pain relief after appendectomy: prospective double-blind randomized trial. *World J Surg.* 2004;28(10):947-50.
11. Chaumeron A, Audy D, Drolet P, Lavigne M, Vendittoli PA. Periarthicular injection in knee arthroplasty improves quadriceps function. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(7):2284-95.
12. Fischer HB, Simanski CJ, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EA, Rawal N, Joshi GP, Schug SA, Kehlet H; PRO-SPECT Working Group. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia.* 2008;63(10):1105-23.
13. Yuenyongviwat V, Pornrattananameewong C, Chinachoti T, Chareancholvanich K. Periarthicular injection with bupivacaine for postoperative pain control in total knee replacement: a prospective randomized double-blind controlled trial. *Adv Orthop.* 2012;2012:107309.
14. Beyzadeoglu T, Yilmaz C, Bekler H, Gokce A, Sayin MM. Intra-articular tramadol plus pericapsular incisional bupivacaine provides better analgesia than intraarticular plus pericapsular incisional bu-

- pivacaine after outpatient arthroscopic partial meniscectomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15(5):564-8.
15. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop.* 2008;79(2):174-83.
 16. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS. Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. *J Arthroplasty.* 2007;22(suppl 2):33-8.
 17. Ertürk C, Altay MA, Altay N, et al. Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 ;24 (11):3653-60.

Subfoveal koroid neovaskularizasyonlu yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda fotodinamik tedavi uygulaması

Photodynamic therapy in age-related macular degeneration with subfoveal choroidal neovascularization

Fatih Mehmet ADIBELLİ¹ , Michael HALPERT²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa Türkiye

² Hadassah University Hospital, Department of Ophthalmology, İsrail.

Öz.

Amaç: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) zemininde gelişen subfoveal koroidal neovasküler membranlı (KNVM) olgularda verteporfin (Visudyne) ve non-termal diod lazer ile yapılan fotodinamik tedavinin (FDT) etkinliğini araştırılması.

Materyal ve Metod: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM için verteporfin ile FDT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgular klasik KNVM'si olan olgular 1. grup ve gizli KNVM'si olan olgular ise 2. grup olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Tedavi öncesi ve sonrasında olguların biyomikroskop ile oküler muayeneleri yapıldı, fundus floresein anjiyografileri (FFA), görme keskinlikleri ve sistemik risk faktörleri belirlendi. 2 mg/ml'lik konsantrasyondaki Verteporfinin %5 dekstroz içerisinde intravenöz olarak verildi. İntravenöz ilaç uygulanmasından 15 dk.sonra, 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını 50 J/cm² dozunda 83 saniye uygulandı.

Bulgular: Toplamda 34 hastanın 37 gözü çalışmaya dâhil edildi. Tüm olguların yaş ortalaması 71,62±5,2 olarak bulundu. Olguların 16'sı (%47,05) kadın, 18'i (% 52,94) erkek idi. Sadece klasik KNVM'si olan 1.grupta 18 göz, sadece gizli KNVM'si olan 2. grupta 19 göz bulunuyordu. Ortalama yaşlar 1. grupta 71,50± 4,91, 2.grupta 71,73± 5,75 idi. Tedavi sonrasında görme keskinliklerinde 1.grupta 3 gözde (% 16,6) 2. Grupta 4 gözde (% 21) artış görüldü. 2 hastada bel ağrısı dışında herhangi bir sistemik komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Verteporfin ile fotodinamik tedavi YBMD zemininde gelişen subfoveal klasik tip KNVM'ların ve gizli tip KNVM'ların tedavisinde etkin bir yöntem olarak tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi, Verteporfin, Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, Koroidal neovasküler membran.

Abstract

Background: The aim of this study is to investigation of the efficacy of photodynamic therapy (PDT) with verteporfin (Visudyne) and nonthermal diode laser in patients with subfoveal choroidal neovascular membrane (CNVM) on the basis of age-related macular degeneration (AMD).

Material and Methods: Patients who underwent PDT with verteporfin for subfoveal CNV due to age-related macular degeneration were included in the study. The patients were divided into two groups as the first group with classic CNVM and the second group with occult CNVM. Before and after the treatment, ocular examination of the cases with biomicroscopy was performed, fundus fluorescein angiography (FFA), visual acuity and systemic risk factors were determined. Verteporphyrin at a concentration of 2 mg / ml was given intravenously in 5% dextrose. After 15 minutes of intravenous drug administration, the non-thermal diode laser beam at a wavelength of 689 nm was applied at a dose of 50 J / cm² for 83 seconds.

Results: A total of 37 eyes of 34 patients were included in this study. The mean age of the patients was 71.62 ± 5.2 years. Sixteen (47.05%) of the cases were female and 18 (52.94%) were male. There were only 18 eyes in the first group with classic CNVM and 19 eyes in the second group with occult CNVM. The mean ages were 71.50± 4.91 in the first group and 71.73± 5.75 in the second group. Visual acuity was increased in 3 eyes (16.6%) and in 4 eyes (21%) in Group 2. There was no systemic complication except for backache in 2 patients.

Conclusions: Photodynamic therapy with verteporfin may be an effective method in the treatment of subfoveal classic CNVM and occult type CNVM associated with AMD.

Keywords: Photodynamic therapy, Verteporfin, Age-related macular degeneration, Choroidal neovascular membrane.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatih Mehmet ADIBELLİ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü 63300 Halilliye
Şanlıurfa

Tel: +90 (533) 713 11 33,

E-mail: fadibelli@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 22.11.2018

Bu çalışma Hadassah University
Hospital, Göz Kliniğinde tez çalışması
olarak yapılmıştır.

Giriş

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), retinanın merkezi kısmındaki bozulma ile seyreden, gelişmiş ülkelerde 50 yaşın üzerindeki şiddetli ve geri dönüşümsüz görme kaybının başlıca nedenidir (1, 2). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gelişmiş ülkelerdeki 75 yaşın üzerindeki bireylerde körlüğün bir numaralı nedeni olarak gösterildiğinden önemli bir halk sağlığı sorunudur (3, 4). Olguların %90'ı kuru tip ve %10'u yaş tip olmak üzere temelde iki alt gruptan oluşur. Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı yasal körlüklerin büyük çoğunluğunu koroidal neovasküler membran (KNVM) içeren yaş tip YBMD olguları oluşturmaktadır (5, 6).

Yaş tip YBMD'nin tedavisine yönelik denenmiş ve halen denenmekte olan birçok seçenek bulunmaktadır. Lazer fotokoagülasyon, interferon alfa-2a, eksternal radyasyon uygulaması, submaküler cerrahi bu seçeneklerden bazılarıdır (7-10).

Floresin anjiyografi bulgularına göre yaş tip YBMD sızınının iyi sınırlı olup olmamasına göre klasik ve gizli olarak iki ayrı gruba ayrılır (11). Fotodinamik tedavi (FDT) ışığa duyarlı bir ön ilaç olan verteporfinin lazer enerjisi ile uyarılmasıyla KNVM'de etkin hale gelerek yeni damar oluşumlarında tromboz oluşturarak hastalığı tedavi etmeyi amaçlayan önemli bir tedavi seçeneğidir (12-14). Yapılan randomize çalışmalarla gerek klasik tip KNVM gerekse gizli tip KNVM olgularında etkinliği gösterilmiştir (15, 16). Günümüzde KNVM bulunan YBMD olgularının tedavisi ranibizumab, aflibercept ve bevacizumab gibi ilaçların intravitreal uygulamaları ile yapılmaktadır (17-19).

Bu tez çalışmasında yaş tip YBMD hastalarında verteporfin kullanılarak yapılan FDT'nin klasik ve gizli KNVM tiplerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Eylül 2001 ve Mart 2002 tarihleri arasında Hadassah University Hospital Göz Kliniğinde YBMD'ye bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM nedeniyle fotodinamik tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. YBMD'ye bağlı KNVM'ı bulunan ve görme keskinliğini azaltabilecek başka bir oküler hastalıkları olmayan toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Fotodinamik tedavi öncesi tüm hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçüldü ve lezyon tiplerinin ayırımında FFA ve gerekli görüldüğünde indosiyanın yeşili anjiyografisi (İSYA) Canon Fundus Kamera (Canon Sales Co, Inc, Chiba, Japan) ile görüntülendi. Tüm fundus muayeneleri 78 diyoptrilik lens veya kontakt makula lensi (Volk Optical, Mentor, OH) yardımıyla yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; fundus muayenesinde subretinal eksüda ve kanama gibi KNVM bulgularının olması, FFA'da erken fazda başlayan aktif sızıntısı olan

klasik ya da baskın klasik tipte lezyon olması, FFA' da geç fazda sızıntısı olanlarda görme keskinliğinin 0,4 ve altında olması veya lezyonun en büyük çapının 4 disk çapından daha küçük olması olarak belirlendi.

Çalışma kapsamının dışında tutulma kriterleri; KNVM olgularında görme keskinliğinin 0,4'den yüksek veya lezyonun en büyük çapının 4 disk çapından daha büyük olması, YBMD'den farklı nedenlere bağlı subfoveal KNVM'ler ve görme keskinliğini azaltan ek oküler patolojisi bulunması, lezyonun ektrafoveal olması, tedaviyi ve takibi sürdürmemesi olarak belirlendi. Ayrıca diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, retina cerrahisi geçirmiş hastalar da çalışmaya alınmadı.

Fotodinamik tedavi uygulaması öncesinde hastaların boyları ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Verteporfin (Visudyne Novartis Ophthalmic AG, Hettlinger,, İsviçre) flk. 7 ml enjeksiyonluk distile su ile sulandırılarak 2 mg/ml'lik konsantrasyonda %5 dekstroz içerisinde 30 ml solüsyon şeklinde 3ml/dakika hızla intravenöz olarak verildi. İntravenöz ilaç uygulanmasından 15 dakika sonra 689 nm dalga boyundaki non-termal diod lazer ışını, 600 mW/cm² ve total doz olarak 50 J/cm² olacak şekilde 83 saniye uygulandı. Uygulanacak spot büyüklüğü lezyonun en büyük çapına 1000 mikron ilave edilerek hesaplandı ve uygulanması gereken spotun sınırlarının optik diskten en az 200 mikron uzakta olacak şekilde yapıldı. Hastalar FDT sonrası 1. hafta, 1. ay ve sonrasında ayda bir kontrollere çağrıldılar.

Tedaviden önce ve sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, fundus muayene bulguları, fundus FFA bulguları, takip süreleri kaydedildi. Üç ay sonrasındaki takipte muayene ve FFA bulgularına göre tedavinin tekrar edilip edilmeyeceğine karar verildi. Fundus floresin anjiyografide aktif KNVM görülmesi sonucunda tedavi tekrarı kararı alındı.

Fotodinamik tedavinin başarı ölçütleri görme keskinliğinde 3 sıradan daha az görme kaybı olması, görme keskinliğinin değişmemesi ya da artması, FFA' da lezyonun küçülmesi veya inaktivasyon bulgularının görülmesi şeklinde belirlendi. Başarısızlık ölçütü ise FFA değişikliklerine bakılmaksızın görme keskinliğinde görme kaybının 3 sıradan daha fazla bulunması olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek amacıyla One-Sample Kolmogorow Smirnow testi kullanıldı. Lezyon grupları arasındaki karşılaştırma için Independent Sample T testi, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliğinin değerlendirilmesi için ise Paired Sample T test uygulandı. Numerik olmayan verilerin gruplar arası karşılaştırılması için Ki-kare Testi yapıldı p < 0,05 bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşa bağlı makula dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen subfoveal KNVM için verteporfin ile FDT uygulanan 34 hastanın 37 gözü çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların yaş ortalaması $71,62 \pm 5,2$ olarak bulundu. Olguların 16'sı (%47,05) kadın, 18'i (% 52,94) erkek idi. On dokuz (%55,88) olgunun sağ gözüne, 12 olgunun (%35,29) sol gözüne, 3 olgunun (%8,82) her iki gözüne birden FDT uygulandı. Olguların minimum takip süresi 1 ay, maksimum takip süresi 6 ay, ortalama takip süresi $4,18 \pm 1,5$ ay olarak bulundu.

Sadece klasik KNVM olan 1.grupta 18 göz, sadece gizli KNV si olan 2. grupta 19 göz bulunuyordu Ortalama yaşlar 1. grupta $71,50 \pm 4,91$, 2.grupta $71,73 \pm 5,75$ idi ($p=0.894$). Snellen eşeli ile ölçülen görme keskinlikleri tedavi öncesi ile grup 1'de 0.20 (± 0.12), grup 2 de 0.19 (± 0.13) idi. Tedavi sonrasında görme keskinliklerinde 1. grupta 3 gözde (% 16,6) 2. grupta 4 gözde (%21) artış görüldü.

Olguların görme keskinliklerindeki değişimler gruplar bazında incelendiğinde, klasik KNVM grubunda görme keskinliğinde artış gösteren 3 (%16,6) olgu, 3 sıradan daha az görme kaybı olan 1 (%5,5) olgu, görme keskinliği aynı kalan 9 (%61,1) olgu, 3 ve daha fazla sıra görme kaybı olan 5 (%27,7) olgu bulunuyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Klasik ve Gizli KNVM olgularındaki GK değişimleri.

GÖRME KESKİNLİĞİ	KLASİK KNVM OLGULARI (n=18)	GİZLİ KNVM OLGULARI (n=19)
ARTIŞ	3 (%16,6)	6 (%31,5)
STABİL	9 (%50)	6 (%31,5)
≥ 1 , <3 SIRA KAYIP	1 (%5,5)	2 (%10,5)
≥ 3 SIRA KAYIP	5 (%27,7)	5 (%26,3)

Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0.833$, $p=0.713$, sırasıyla) (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Klasik KNVM lezyon grubunda görme keskinliğindeki değişimin karşılaştırılması

	Ortalama	N	Std. Sapma
Tedavi Öncesi GK	0,2	18	0,12
Tedavi Sonrası GK	0,19	18	0,18

Tablo 3. Gizli KNVM grubunda görme keskinliğindeki değişimin karşılaştırılması.

	Ortalama	N	Std. Sapma
Tedavi Öncesi GK	0,19	19	0,13
Tedavi Sonrası GK	0,21	19	0,19

Tedavi sonrasında 2 olguda görülen infüzyona bağlı bel ağrısı (%5,4) dışında cilt reaksiyonu veya fotosensitivite gibi başka bir sistemik komplikasyon izlenmedi.

Tartışma

Yaşa bağlı makula dejenerasyonlu hastaların tedavisinde birçok yöntem denenmiştir. Diyet laser yardımıyla yapılan transpiller termoterapi tek başına bir tedavi yönteminden ziyade kombine tedavi olarak önerilmiş ancak geniş serili randomize çalışmalarla yararı gösterilememiştir (20, 21). Eksternal radyasyon tedavisinin de YBMD'li hastalarda görme keskinliği üzerinde yararlı etkileri bulunmadığı bildirilmiştir (22, 23). Submaküler cerrahi YBMD tedavisinde denenmiş ancak yapılan çalışmalar submaküler membran eksizyonunun görme keskinliği üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını göstermiştir (24, 25).

Fotodinamik tedavi, foveal avasküler bölgenin merkezi altında yer alan, KNVM'ı bulunan YBMD'lu olguların görme kaybı riskini azaltmak için geniş çaplı, çok merkezli randomize klinik çalışmalarda kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir(13). Fotodinamik tedavi, ayaktan tedavi prosedürü olarak yapılabilecek iki adımlık bir tekniktir. İşlemin ilk adımı, laser ışığı ile aktive edilen bir ilacın intravenöz infüzyonunu içerir; ikinci aşama ilacın, oksijen varlığında ilacın emdiği bir dalga boyunda termal olmayan laser ışığı ile aktifleştirilmesidir (26). Buradaki temel mekanizma serbest radikaller gibi sitotoksik oksijen türlerinin oluşumunun akabinde trombosit aktivasyonuna ve daha sonra da tromboza neden olarak tedavi bölgesinde selektif olarak yeni damarları tıkayarak gerçekleşmektedir (27, 28).

Verteporfin (benzoporfirin türevi monoasit, BPDMA, Visudyne), porfirinden türetilen ve iki regioizomerden oluşan, fotodinamik tedavi için üretilmiş ikinci nesil hafif aktive bir ilaçtır (29). Lipofiliktir ve plazma zarı hücreleri tarafından alınır (30). Verteporfin tedavisinin, uygun doz ve fotoaktivasyon zamanlamasında kullanıldığında fizyolojik intraoküler dokulara çok az hasar vereceği gösterilmiştir (31).

"The Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy" (TAP) çalışma grubu subfoveal klasik KNVM'lı olguları, "The Verteporfin In Photodynamic Therapy Trial" (VIP) çalışma grubunda ise subfoveal gizli KNVM'lı olguları çalışma kapsamına almışlar ve uzun dönem takiplerde plasebo gruplarına göre daha iyi görme keskinliği oranları ve daha iyi FFA bulguları elde ettiklerini bildirmişlerdir (15, 16).

Yaş ve cinsiyet açısından farklılıkları bulunmayan klasik ve gizli KNV membranları olan iki ayrı olgu grubunun tedavi başarılarının karşılaştırıldığı bu çalışmada gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası ortalama görme keskinliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak 1. grupta 13 (%72,2) 2. grupta 14 (%73,7) olgunun materyal metot kısmında belirtilen başarı kriteri kapsamında olduğu görülmüştür. Geniş olgu sayılı randomize çalışmalarda belirtilen verteporfine bağlı komplikasyonlar olan dispne, parestezi, alerjik reaksiyonlar,

fotosensitivite görülmemiş, sadece iki olguda bel ağrısı görülmüştür. Olgu sayısının azlığı ve kısa takip süresi çalışmamızı sınırlandıran faktörler arasında sayılabilir. Klasik ve gizli KNVM bulunan yaş tip YBMD hastalarının tedavisinde Verteporfin ile FDT etkili ve güvenli bir yöntemdir. Yapılan çok merkezli randomize çalışmalarla intravitreal ranibizumab ve aflibercept monoterapileri KNVM tedavisinde daha etkin oldukları gösterilmiş olsa da halen bazı özel olgularda FDT kullanımı devam etmektedir. Günümüzde YBMD hastalığının bir bileşeni olan polipoidal koroidal vaskülopatili olgularda, kronik santral seröz koryoretinopatilerde, myopiye bağlı KNVM olgularında ve bazı koroidal hemanjiyom olgularında diğer tedavilerle kombine olarak FDT halen uygulanmaktadır (32-35).


Kaynaklar

1. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*. 2000;342(7):483-92.
2. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*. 1988;32(6):375-413.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. *The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.
4. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(5):653-8.
5. Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta ophthalmologica*. 1989;67(6):609-16.
6. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(2):209-13.
7. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Macular Photocoagulation Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):741-7.
8. Interferon alfa-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(7):865-72.
9. Bergink GJ, Hoyng CB, van der Maazen RW, Vingerling JR, van Daal WA, Deutman AF. A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: radiation versus observation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1998;236(5):321-5.
10. Bressler NM. Submacular surgery. Are randomized trials necessary? *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1557-60.
11. Group MPS. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Macular Photocoagulation Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242-57.
12. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1329-45.
13. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(9):1177-87.
14. Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1400-2.
15. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.
16. Arnold J, Barbezetto I, Birngruber R, Bressler N, Bressler S, Donati G, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(5):541-60.
17. Turgut B, Kasar K, Can Nb, Çeliker Ü. Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonunda İntravitreal Ranibizumab Enjeksiyonu Sonuçlarımız. *Journal of Retina-Vitreous*. 2012;20(1):027-30.
18. Şekeryapan B, Özdek Ş, Özmen Mc, Gürel G, Hasanreisioğlu B. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı koroidal neovaskülarizasyon tedavisinde tek başına bevacizumab veya fotodinamik tedavi ile kombinasyon: 12 ay sonuçları. *Journal of Retina-Vitreous*. 2011;19(2):097-102.
19. Bozkurt K. Eksudatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonundaki koroid neovaskülarizasyonunun tedavisinde intravitreal anti-VEGF uygulamalarının karşılaştırılması. 2017.
20. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1908-14.
21. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2000;31(5):359-73.
22. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1998;105(1):24-30.
23. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, Yannuzzi LA, Burke K, Mendelsohn M, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1998;105(1):24-30.
24. Merrill PT, LoRusso FJ, Lomeo MD, Saxe SJ, Khan MM, Lambert HM. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999;106(4):782-9.
25. Gass J. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:91.
26. Manyak MJ, Russo A, Smith P, Glatstein E. Photodynamic therapy. 1988.
27. Husain D, Miller JW. Photodynamic therapy of exudative age-related macular degeneration. *Seminars in ophthalmology*. 1997;12(1):14-25.
28. Husain D, Miller JW, Michaud N, Connolly E, Flotte TJ, Gragoudas ES. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(8):978-85.
29. Aveline B, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA). *Photochemistry and photobiology*.

- 1994;59(3):328-35.
30. Allison B, Pritchard P, Levy J. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative. *British journal of cancer*. 1994;69(5):833.
 31. Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(10):2322-31.
 32. Matsumiya W, Honda S, Otsuka K, Miki A, Nagai T, Imai H, et al. One-year outcome of combination therapy with intravitreal aflibercept and verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(3):541-8.
 33. van Dijk EH, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JM, Keunen JE, et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-Density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in Patients with Chronic Central Serous Chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*. 2018.
 34. Chen Y, Sharma T, Li X, Song Y, Chang Q, Lin R, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy in asian patients with myopic choroidal neovascularization: brilliance, a 12-Month, Randomized, Double-Masked Study. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018.
 35. Ho Y-F, Chao A, Chen K-J, Chao A-N, Wang N-K, Liu L, et al. Clinical outcomes and predictors of response to photodynamic therapy in symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: A retrospective case series. *PLoS one*. 2018;13(5):e0197088.

Keçiboynuzu ekstrelerinin insan servikal kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkileri

Antiproliferative and cytotoxic effects of carob extracts on human cervical cancer cells

Hatice GÜMÜŞHAN AKTAŞ¹ 

¹ Harran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Leguminosae familyasının bir üyesi olan *Ceratonia siliqua* L., (keçiboynuzu, harnup)'nın antimikrobiyal, antifungal ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, keçiboynuzunun yaprak ve meyvelerinin etli kısımlarından metanol ve etanol ile hazırlanan ekstrelerin, HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Ayrıca embriyonik fare fibroblast hücre soyu olan 3T3 hücreleri kontrol olarak kullanılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu amaçlarla 48 saat süreyle ve farklı konsantrasyonlarda (200-800µg/mL) ekstre uygulamasının ardından canlı hücre sayıları (proliferasyon, MTT yöntemi), mitotik indeks (mitotik aktivite) ve işaretlenme indeksleri (DNA sentezi) tespit edilmiştir. Ayrıca ekstrelerde bulunan fenolik bileşen kompozisyonları da LC-MS/MS ile belirlenmiştir.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre keçiboynuzunun metanolik ve etanolik yaprak ekstreleri insan servikal kanser HeLa hücrelerinin DNA sentezini inhibe ederek mitotik aktivitesini ve proliferasyonunu baskılamıştır. Ancak bu ekstreler aynı zamanda normal fibroblast 3T3 hücrelerine karşı da sitotoksik etki göstermişlerdir. Etanolik meyve ekstresi HeLa hücrelerinin DNA sentezini azaltmıştır.

Sonuç: *C. siliqua* bitkisinden elde edilecek etken maddeler veya hazırlanacak preparasyonlar antikanser ajan olabilir potansiyeli taşıyabilir. Ancak normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkiler de göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: Keçiboynuzu, HeLa hücreleri, Sitotoksitesite, 3T3 hücreleri

Abstract

Background: *Ceratonia siliqua* L., a member of the family Leguminosae, has been reported to have antimicrobial, antifungal and cytotoxic activity (carob, kharnub). In this study, the antiproliferative and cytotoxic effects of extracts prepared with methanol and ethanol from the carob leaves and fruits on HeLa cells were investigated. Additionally, 3T3, embryonic mouse fibroblast cell line, was used as a control.

Material and Methods: For these purposes, after treatment of the extracts at different concentrations (200-800µg/mL) for 48 hours, viable cell counts (proliferation, MTT method), mitotic index (mitotic activity) and labeling index (DNA synthesis) were determined. In addition, the phenolic component compositions in the extracts were also determined by LC-MS / MS.

Results: According to the findings, the methanolic and ethanolic leaf extracts of carob bean suppressed mitotic activity and proliferation by inhibiting the DNA synthesis of human cervical cancer HeLa cells. However, these extracts also exhibited a cytotoxic effect against normal fibroblast 3T3 cells. Ethanolic fruit extract reduced the DNA synthesis of HeLa cells.

Conclusions: The active substances or preparations obtaining from the *C. siliqua* plant have the possibility of being an anticancer agent, whereas their cytotoxic effects on the normal cells should not be overlooked.

Keywords: Carob, HeLa cells, Cytotoxicity, 3T3 cells

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hatice GÜMÜŞHAN AKTAŞ

Harran Üniversitesi, Fen – Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 63300,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 414 318 30 00 / 1192

E-mail: haticeaktas@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 22.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 06.11.2018

Giriş

Epidemiyolojik çalışmalar, kanserin Dünya'da kalp hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm nedeni olmaya devam ettiğini göstermektedir (1). Son yıllardaki gelişmeler ışığında çeşitli koruyucu önlemler alarak riskin azaltılabilmesi, en azından hastalığın erken evrede teşhis edilerek etkili tedavi yöntemlerine başvurulması mümkün görünmektedir. Bu tedavi yöntemleri arasında kemoterapi halen önemli bir yer tutmaktadır (2). Neredeyse insanlık tarihi kadar eski zamanlardan beri kanser dahil pek çok hastalık için alternatif bir tedavi aracı olarak bitkiler ve onlardan hazırlanan preparasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Etken maddesi saflaştırılarak over, meme, akciğer, testis gibi çeşitli kanserlere karşı günümüzde ticari ilaç olarak kullanılan bu bitkiler arasında *Taxus brevifolia* (taxol/paclitaxel) (3), *Podophyllum peltatum* (podophyllotoxin), *Vinca minor*, *Catharanthus roseus* (vincristine, vinblastine, vinorelbine) (4) ve benzerleri sayılabilir.

Leguminosae familyasının bir üyesi olan *Ceratonia siliqua* L., (keçiboynuzu, harnup) Akdeniz ülkelerinde yayılış göstermektedir. Boyu 10 m'ye kadar ulaşabilen; kışın yaprak dökmeyen; çok yıllık ağaç formundaki bitkinin yaprakları 3 – 5 çift yaprakçıklı imparipinnat diziliş gösterir. Meyve 20 cm kadar olabilen, esmer renkli, sarkık, çok tohumlu bir legümandır (Şekil 1). Ülkemizde Akdeniz bölgesinde yabani olarak yayılış gösteren keçiboynuzu ağacının kültürü de yapılmaktadır (5,6). Meyvelerinin bileşiminde karbohidratlar, şekerler, selüloz, azotlu bileşikler, tanen ve sabit yağ bulunduğu belirtilmiştir. Geleneksel tıpta taze meyvelerin diüretik ve müshil; kuru meyvelerin, yapraklarının ve dal kabuklarının ise antidiyareik etkileri nedeniyle kullanımı bildirilmiştir (6). *C. siliqua* yaprak ve meyvelerinden hazırlanan ekstraktlar ile yapılan çalışmalar sonucunda ekstraktın antimikrobiyal, antifungal ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğu (7), ayrıca apoptozu indüklediği ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmada, keçiboynuzu yaprak ve meyvelerinin etli kısımlarından metanol ve etanol ile hazırlanan ekstrelerin, HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Ayrıca kontrol amacıyla kullanılan 3T3 embriyonik fare fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterip göstermedikleri incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Hücre kültürü

Deneilerimizde kullandığımız HeLa (insan servikal karsinoma, ATCC numarası CCL-2) ve 3T3 (embriyonik fare fibroblast) hücreleri İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden temin edilmiştir. Hücre kültürü için %10 ısıyla inaktifleştirilmiş fetal dana serumu, 4×10^5 IU/L penisilin ve 2×10^5 µg/L streptomisin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) antibiyotikleri ilave edilmiş DMEM/F12 mediumu

(Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA) kullanılmıştır. Hücreler, 37°C sıcaklık ve %5 CO₂ koşulları altında nemli inkübatörde yaşatılmıştır.

Ekstraktların hazırlanması

Bitki örnekleri (*Ceratonia siliqua*, L., Fam: Leguminosae) Türkiye, Akdeniz Bölgesi, Mersin ili Karayakup köyünden Ekim-Aralık periyodunda toplanmıştır. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Tuna Ekim tarafından tür tayini yapılmıştır. Bitki örnekleri İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Herbariyumu'nda saklanmaktadır (ISTF Herbariyum numarası: 40075). Örnekler yıkanarak temizlenip kurulandıktan sonra 50°C sıcaklıktaki etüvde 24 saat süreyle tutularak kurutulmuştur. Mekanik olarak öğütülen örneklerle, 1:10 oranında etanol (> % 98, Riedel) veya metanol (>%99, Riedel) çözücülerini eklenerek, orbital çalkalayıcıda (GFL, Almanya), oda sıcaklığında, 24 saat tutulmak suretiyle ekstrakte edilmiştir. Belirtilen süre sonunda ekstraktlar -40°C'de, vakum altında (Edwards, İngiltere) liyofilize edilmiştir.



Şekil 1. *Ceratonia siliqua* (keçiboynuzu) bitkisi, yaprakları ve legümen tipi meyveleri.

Deney mediumlarının hazırlanması

Stok solüsyon (10 mg/mL) hazırlamak için, elde edilen liyofilizatlar ilaveli DMEM/F12 mediumu içerisinde çözülmüş ve 0.20µm por çaplı tek kullanımlık filtreden (Sartorius, Almanya) geçirilerek steril edilmiştir. Stok solüsyon, ilaveli DMEM/F12 içerisinde dilüe edilerek 200, 400, 600 ve 800 µg/mL konsantrasyonlarda deney mediumları hazırlanmıştır.

Proliferasyon analizi

Keçiboynuzu ekstraktlarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi, MTT yöntemiyle belirlenmiştir (9). Kısaca, 96 kuyucuklu mikropalakların her bir kuyucuğuna 3×10^4 hücre ekilmiştir. Ekimden 24 saat sonra başlayarak 2 gün boyunca, hergün aynı saatte kontrol ve deney mediumları değiştirilmiştir. Deneyin son günü canlı hücreler tarafından oluşturulan absorbans değerleri Eliza mikropalaka okuyucuda (Biotek, Winooski, VT, USA) 570 nm (absor-

bans) ve 690 nm (referans) dalgaboylarında ölçülmüştür. Elde edilen absorpsiyon değerlerinden, kontrol grubu 1 kabul edilerek, deney gruplarının normalize edilmiş hücre sayıları hesaplanmıştır. Deneylerde HeLa hücreleri için 200, 400, 600 ve 800 µg/mL; 3T3 hücreleri için 800 µg/mL konsantrasyonları kullanılmıştır.

Mitotik aktivitenin belirlenmesi

Ekstraktların HeLa hücrelerinin mitotik aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek için mitotik indeks tespit edilmiştir. Bu amaçla, 12 mm çaplı yuvarlak lameller üzerine 10^4 hücre ekilmiştir. Ekimden 24 saat sonra kontrol ve hücre proliferasyonunu inhibe eden veya en yüksek konsantrasyonlardaki deney mediyumları ile değişim yapılmıştır. Ekstrakt uygulamasından 48 saat sonra hücreler 3: 1 oranında etanol: glasiyel asetik asit ile fikse edilmiş ve Feulgen yöntemi ile boyanmıştır (10). Toplam 4000 - 6000 hücrede (C), geç profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evrelerini kapsayan mitoz safhasındaki hücrelerin sayısı (n) belirlenmiştir. Bu veriler kullanılarak mitotik indeks (%MI), aşağıdaki (1) numaralı formül ile hesaplanmıştır (11):

$$MI = (n/C) \times 100 \quad (1)$$

DNA sentezinin ölçülmesi

Ekstraktların HeLa hücrelerinin DNA sentezi üzerinde herhangi bir etki oluşturup oluşturmadığını bulmak için trityumlu timidin kullanılarak otordiyografi metodu uygulanmış ve işaretlenme indeksi (%LI) belirlenmiştir (11). Kısaca, lameller üzerine ekilmiş hücrelere kontrol ve hücre proliferasyonunu inhibe eden veya en yüksek konsantrasyonda deney mediyumları 48 saat süreyle uygulanmıştır. Deney süresinin sonunda, tüm gruplara 5 µCi/mL 3H-TdR (185 MBq / 5 mCi, Amersham, England) içeren medium eklenmiş ve 20 dk 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Ardından, hücreler Clarke solüsyonu ile fikse edilmiş ve Feulgen metoduyla boyanmıştır (10). DNA'ya bağlanmadan kalan radyoaktif materyali uzaklaştırmak için %2 perklorik asit uygulanmıştır. Otordiyografi işlemi için lameller üzerindeki hücreler autoradiographic Hypercoat EM-1 emulsion (Amersham, İngiltere) ile kaplanmıştır. 8 günlük ekspozisyon süresinin sonunda, preparatların banyo işlemi Kodak D19b developer ile gerçekleştirilmiştir. Her preparatta 1000 olmak üzere, toplamda 4000-6000 hücre (C) sayılarak damgalanmış (işaretlenmiş) hücrelerin sayısı (n) belirlenmiştir. İşaretlenme indeksi (%LI), aşağıdaki (2) numaralı formül ile hesaplanmıştır (11):

$$LI = (n/C) \times 100 \quad (2)$$

Fenolik bileşen kompozisyonunun belirlenmesi

Fenolik bileşenlerin analizi, Harran Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'na (HÜBTAM) yaptırılmış olup ultra yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (UHPLC; LC-MS/MS) cihazında (Nexera, Shimadzu, Japonya) gerçekleştirilmiştir. Ekstraktların kromatografik ayrılması için C-18 (Inertsil ODS-4; 3.0mm x 100mm, 2µm; GL Sciences B.V., Japonya) analitik kolon kullanılmıştır. (A) %0.1 For-

mik asit ve bidistile su ile (B) %0.1 Formik asit ve metanolden oluşan mobil faz, 0 dk %95 (A) + %5 (B), 4 dk %5 (A) + %95 (B), 7 dk %5 (A) + %95 (B) ve 7.01 dk %95 (A) + %5 (B) gradient programı kullanılarak çalıştırılmıştır. Mobil fazın akış hızı 0.3 mL/dk ve her ekstrakt için enjeksiyon hacmi 2µL olarak ayarlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Deneylerden elde edilen veriler, her grubun aritmetik ortalaması ve her bir ortalama değer için standart hatası (\pm SH) olarak sunulmuştur. Verilerin istatistiksel bakımdan değerlendirilmesi için MS Office Excel ve SPSS 11.0 programları kullanılarak ANOVA tek yönlü varyans analizi, Student-t testi, yüzde oranların karşılaştırılması ile ilgili testler ve regresyon analizi yapılmıştır. 0.05'ten küçük P değerleri istatistiksel bakımdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Proliferasyon üzerindeki etkiler

Bu çalışmada, yüksek konsantrasyonlarda uygulanan hem metanolik (600 µg/mL and 800 µg/mL) hem de etanolik (800 µg/mL) yaprak ekstrelerinin HeLa hücrelerinin proliferasyonunu istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde baskıladığı tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 2A, 2C). Elde edilen verilere göre, metanolik yaprak ekstresinin 48 saat süreyle 200 µg/mL konsantrasyonda uygulanması sonucunda 0.92 ± 0.03 olarak tespit edilen normalize edilmiş hücre sayısının, konsantrasyonun artışıyla azalarak en yüksek konsantrasyonda (800 µg/mL) 0.51 ± 0.10 olduğu görülmüştür. Benzer şekilde etanolik yaprak ekstresinin uygulanmasıyla HeLa hücre sayısı azalmış ve 800 µg/mL'de 0.47 ± 0.09 olarak belirlenmiştir. Şekil 2B ve 2D'de izlendiği gibi, bu inhibisyonlar, konsantrasyon artışı ile uyumlu şekilde artmış olup hücre çoğalmasında %50 oranında inhibe eden konsantrasyonlar CLM için 763.8 µg/mL; CLE için 791.9 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Ancak, metanolik ve etanolik yaprak ekstrelerinin servikal kanser HeLa hücreleri üzerinde sergiledikleri etkinin benzerini 3T3 normal fibroblast hücrelerinde de oluşturdukları gözlemlenmiştir. Ekstrelerin en yüksek konsantrasyonda uygulanması sonucunda 3T3 hücre sayısının azalarak 0.35 ± 0.07 (CLM) ve 0.57 ± 0.03 (CLE) olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Şekil 2A incelendiğinde CLM'nin 3T3 (normal) hücre proliferasyonunu HeLa (kanser) hücrelerinden daha fazla baskıladığı dikkati çekmektedir.

Keçiboynuzu meyvelerinin etli kısımlarından hazırlanmış olan metanolik meyve ekstresi (CFM) 48 saat süreyle uygulandığında HeLa hücre sayısının artarak en yüksek konsantrasyonda 1.39 ± 0.16 olduğu, 3T3 hücre sayısının ise azalarak 0.68 ± 0.14 'e gerilediği görülmüştür (Şekil 3A). Ancak her iki değişikliğin de istatistik bakımdan anlamlı olmadığı ($p > 0.05$) belirlenmiştir. Etanolik meyve ekstresi (CFE) uygulaması sonucunda ise HeLa hücre sayısı (0.92 ± 0.04), kontrol (1 ± 0.00) ile benzer, 3T3 hücre sayısı ise 0.77 ± 0.10 olarak tespit edilmiştir (Şekil 3B). Yapılan

istatistiksel değerlendirmede kontrol ile deney grupları arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür.

Mitotik aktivite ve DNA sentezi üzerindeki etkiler

Çalışmanın bu kısmında, ekstrelerin HeLa hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerinin mekanizması hakkında bilgi sahibi olmak için mitotik indeks ve DNA sentez oranları incelenmiştir. Yaprak ekstrelerinin hücre proliferasyonunu baskılayan konsantrasyonlarında (CLM: 600 ve 800 $\mu\text{g/mL}$; CLE: 800 $\mu\text{g/mL}$) mitotik aktivitenin ve DNA sentez oranlarının da baskılandığı görülmüştür (Şekil 4 ve 5). Mitotik indeks, kontrol grubunda 5.84 ± 1.42 iken CLM uygulanması sonucunda azalarak 1.79 ± 0.21 ve 1.60 ± 0.06 ; CLE800 grubunda ise 2.63 ± 0.19 olarak belirlenmiştir ($p<0.05$). Bu bulgulardan hareketle, yaprak ekstrelerinin hücre siklusunun hangi safhasında etkili olduğunu anlamak üzere DNA sentez oranlarını ifade eden işaretlenme indeksi belirlenmiştir. Kontrol grubunda 27.37 ± 4.01 olan işaretlenme indeksinin, yaprak ekstrelerinin uygulanması sonucunda belirgin şekilde azalarak 800 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda %1'in altına düştüğü (CLM600: 1.38 ± 0.39 ; CLM800: 0.17 ± 0.11 ; CLE800: 0.33 ± 0.10) tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Metanol ile hazırlanan meyve ekstresinin 48 saat süreyle uygulanması sonucunda HeLa hücrelerinin mitotik indeksi

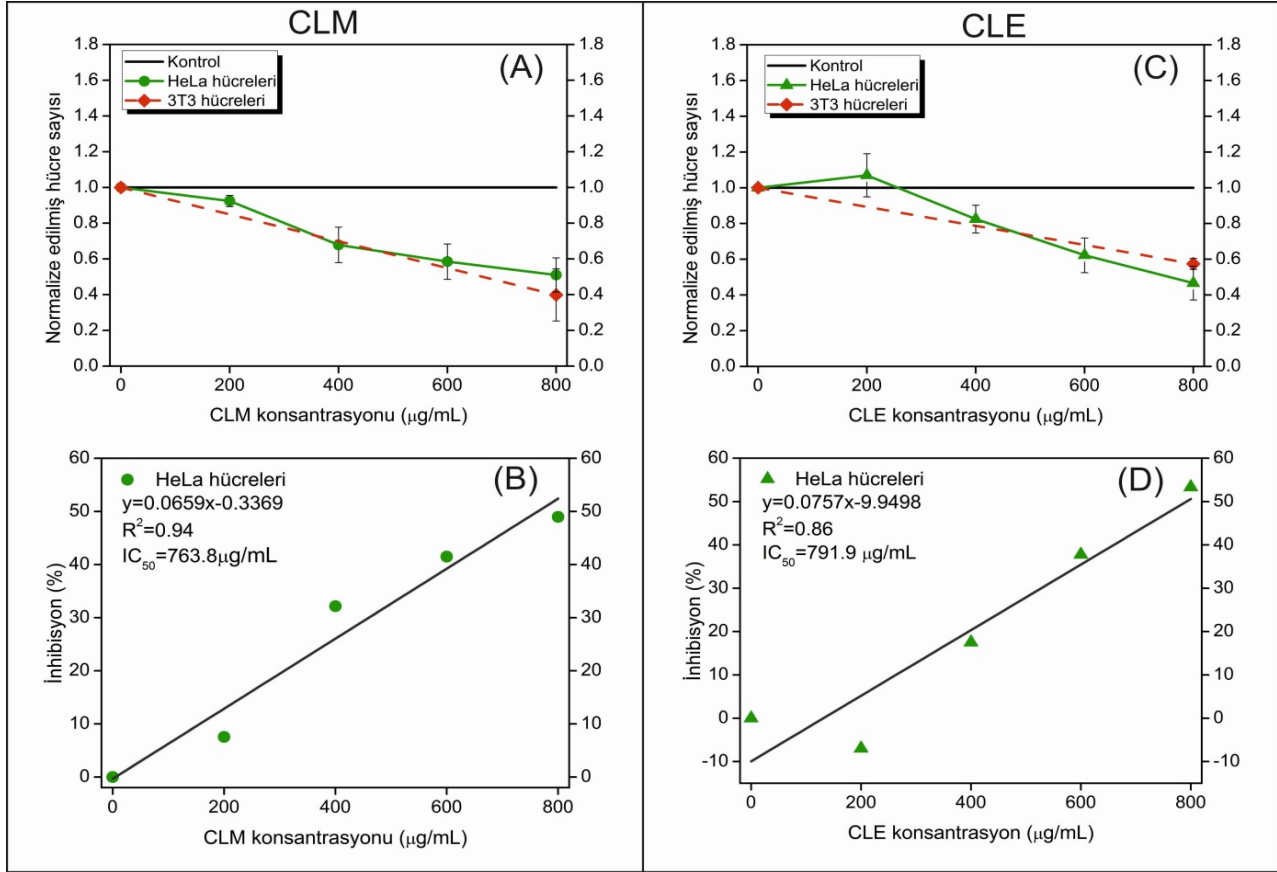
5.60 ± 0.42 ; işaretlenme indeksi ise 25.53 ± 0.36 ile kontrol değerlerine benzer bulunmuştur (Şekil 4 ve 5). CFE800 grubunda, hücrelerin mitotik indeksi 4.98 ± 0.56 olarak belirlenirken ($p>0.05$), işaretlenme indeksinin 23.59 ± 2.40 oranıyla kontrole göre anlamlı ($p<0.05$) şekilde baskılandığı saptanmıştır.

Fenolik bileşenler

Keçiboynuzu yaprak ve meyvelerinin metanol ve etanol ile hazırlanmış ekstraktları içerisindeki fenolik bileşen oranları (%) Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1 incelendiğinde bütün ekstraktlarda en yüksek miktarda bulunan fenolik bileşenin vanilik asit olduğu görülmektedir. Yaprak ve meyve ekstraktları karşılaştırıldığında vanilik asitin meyve ekstraktlarında daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. Kateşin hidrat, floridzin dihidrat, mirisetin, bütein, naringenin, luteolin, 4-hidroksibenzoik asit ve salisilik asit yaprak ekstraktlarında meyveye göre daha yüksek oranda tespit edilmiş olup; resveratrol, gallik asit, ellajik asit ve kurmin ise meyvede daha fazla miktarda bulunmuştur. Kaempferol, olöropein, hidroksisinnamik asit, silimarin, 2-hidroksi-1,4-naftokinon, kurmin ve timokinon sadece meyve ekstraktlarında saptanmıştır. Kuersetin miktarının ise meyve ve yaprakta benzer olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Keçiboynuzu meyve ve yaprak ekstraktlarında tespit edilen fenolik bileşen miktarı (%). CFE: Keçiboynuzu etanolik meyve ekstresi; CFM: Keçiboynuzu metanolik meyve ekstresi; CLE: Keçiboynuzu etanolik yaprak ekstresi; CLM: Keçiboynuzu metanolik yaprak ekstresi

Fenolik Bileşen	CFE	CFM	CLE	CLM
Kateşin hidrat	6.9	0.9	11.2	10.2
Asetil hidroksamik asit	0.8	0.1	0.4	0.2
Vanilik asit	63.3	71.7	34.4	41.8
Resveratrol	0.3	2.4	0.9	0.8
Gallik asit	5.8	0.9	2.5	2.4
Kafeik asit	0	0	0	0
Floridzin dihidrat	0	1.8	2.2	2.4
Olöropein	0	0.9	0	0
Hidroksisinnamik asit	0	1.7	0	0
Ellajik asit	1.1	1.6	0.3	0
Mirisetin	0	1.8	3.0	0
Silimarin	0	1.5	0	0
2-hidroksi-1,4-naftokinon	0	1.5	0	0
Bütein	2.3	2.4	6.2	6.0
Naringenin	5.0	2.1	6.5	5.9
Luteolin	4.7	1.2	17.4	19.5
Kaempferol	0	1.6	0	0
Kurmin	0.4	3.1	0	0
Timokinon	0	1.2	0	0
4-Hidroksibenzoik asit	2.9	0.8	7.5	5.4
Salisilik asit	6.0	0.5	7.0	5.0
Kuersetin	0.6	0.1	0.5	0.5
Toplam	100.0	100.0	100.0	100.0



Şekil 2. HeLa ve 3T3 hücreleri üzerine farklı konsantrasyonlarda ve 48 saat süreyle yaprak ekstresi uygulaması sonucu tespit edilen (A): Normalize edilmiş hücre sayıları, (B) % inhibisyon oranları CLM: metanolik yaprak ekstresi (C) Normalize edilmiş hücre sayıları, (D) % inhibisyon oranları CLE: etanolik yaprak ekstresi

Tartışma

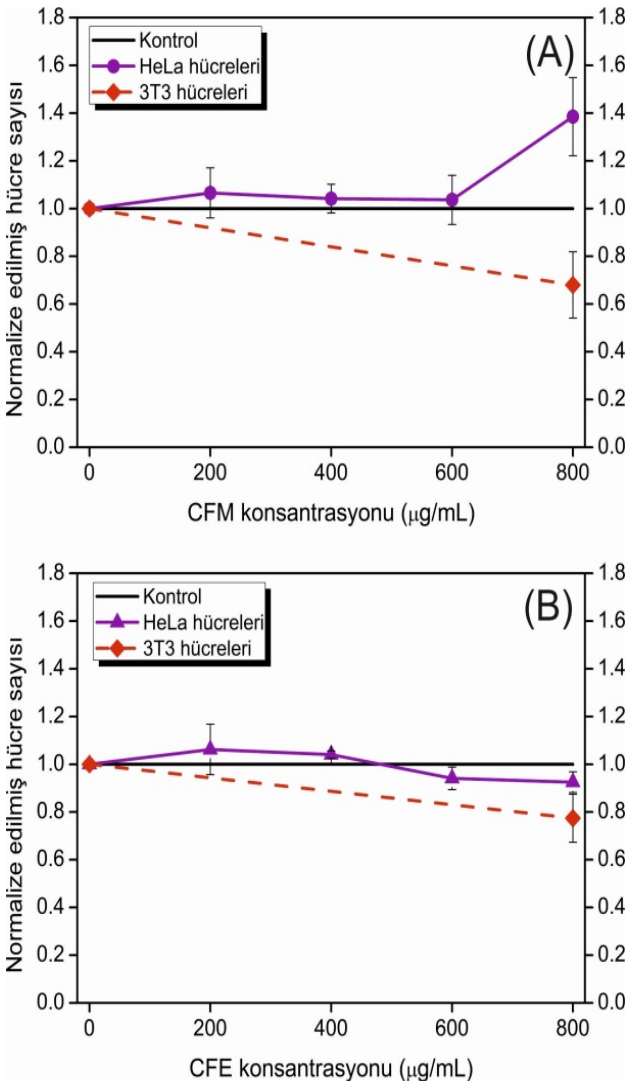
Deneylerden elde edilen verilere göre, *C. siliqua*'nın metanolik ve etanolik yaprak ekstrelerinin her ikisinin de HeLa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve oluşan inhibisyonların, konsantrasyon ve uygulama süresinin artışı ile uyumlu olarak arttığı tespit edilmiştir. Hem metanolik hem de etanolik yaprak ekstrelerinin HeLa hücre proliferasyonunu inhibe eden konsantrasyonlarının hücrelerin mitotik aktiviteleri ve DNA sentezi üzerinde de inhibisyon meydana getirdiği görülmüştür. Elde edilen bu bulgular proliferasyon bulguları ile paralellik göstermektedir. İnhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri incelendiğinde etanolik yaprak ekstresinin HeLa hücrelerinin proliferasyonunu metanolik yaprak ekstresine oranla daha fazla inhibe ettiği görülmüştür. Hem metanolik hem de etanolik yaprak ekstrelerinin deneylerde kullanılan en yüksek konsantrasyonda (800 µg/ml) uygulandığında 3T3 embriyonik fare fibroblast hücre proliferasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir. Üstelik metanolik yaprak ekstresinin oluşturduğu bu inhibisyon, normal hücrede kanser hücresinden daha yüksek bulunmuştur.

C. siliqua'nın meyvelerinden metanol ve etanol çözücülerini kullanarak hazırlanan ekstrelerin, HeLa ve 3T3 hücreleri üzerine 48 saat süreyle uygulandıklarında, her iki hücrede proliferasyon üzerinde anlamlı bir değişiklik meydana

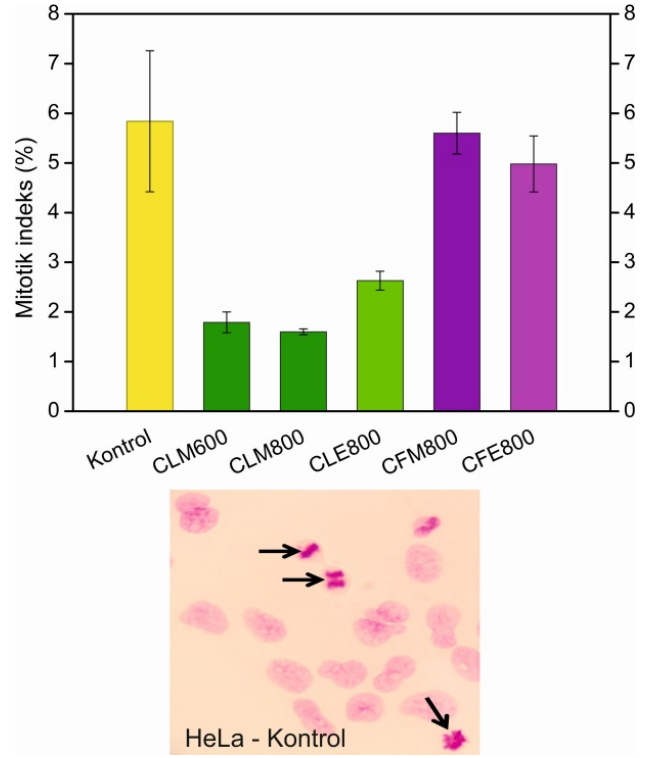
getirmedikleri tespit edilmiştir. Metanolik meyve ekstresinin, HeLa hücrelerinin proliferasyonu ile uyumlu şekilde mitoz aktivitesi ve DNA sentez oranları üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmazken, 800 µg/ml konsantrasyondaki etanolik meyve ekstresinin DNA sentezini baskılayarak işaretlenme indeksini azalttığı tespit edilmiştir.

C. siliqua'nın yaprak ve meyvelerinden hazırlanan ekstreler ile yapılan çalışmalarda ekstraktın antimikrobiyal, antifungal ve sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (7). *C. siliqua*'nın yaprak ve meyvelerinde bulunan bileşenlerin periferik ve santral benzodiazepine reseptörlerine bağlanma özelliği sergilediği, bu nedenle bitkinin ekstresinin anksiyolitik – sedatif etkili potansiyel bir doğal ürün olabileceği bildirilmiştir; periferik benzodiazepine reseptörünün hücre çoğalması ve farklılaşmasında da önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (12). *C. siliqua*'nın yaprak ve meyvelerinden su ile hazırlanan ekstrelerin fare hepatosellüler karsinoma hücre soyu olan T1 hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir; yaprak ekstresinin meyve ekstresine oranla daha güçlü antiproliferatif aktivite sergilediği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca ekstrelerin kaspaz 3 aktivitesini artırdığı ve apoptozu indüklediği de belirtilmiştir (8). Klenow ve ark., ticari olarak satılan keçiboynuzu lifinden hücre mediyumu içerisinde hazırladıkları ekstraktların, DNA sentezini, hızlı çoğalan kolon kanseri HT29

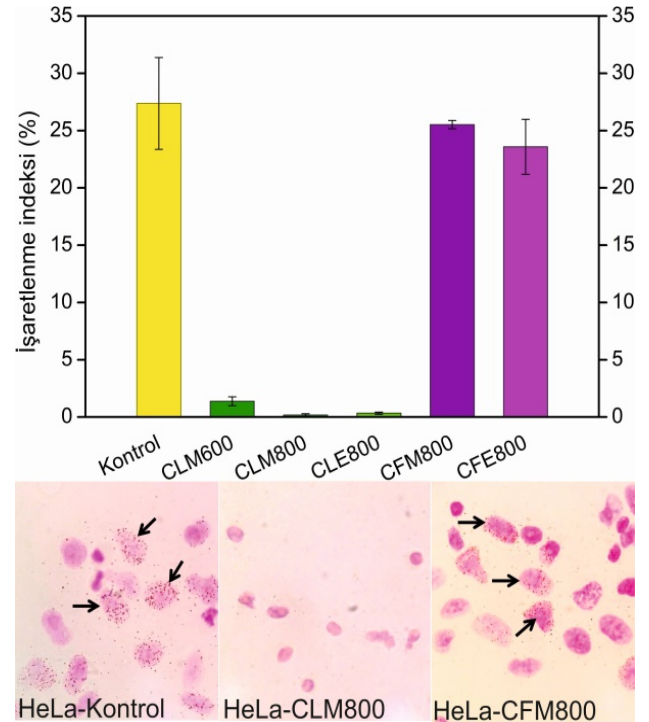
hücre hattında etkilemezken 72 saatlik uygulama sonucunda yavaş çoğalan kolon kanseri LT97 hücrelerinde baskılandığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, meyve ekstrelerinin hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir (13). Ancak özellikle etanolik meyve ekstrelerinin DNA sentezini baskılaması, ekstre uygulamasına 72 ve 96 saat gibi daha uzun sürelerle devam edildiğinde mitotik aktivite ve hücre proliferasyonunda da azalmanın görülebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Şekil 3 incelendiğinde meyve ekstrelerinin 3T3 hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı değişiklik oluşturamamakla birlikte ekstre uygulanmasıyla hücre sayısının azalma eğiliminde olabileceği dikkat çekmektedir. Bu durum, konsantrasyonun artışı veya uygulama süresinin uzamasıyla azalma eğiliminin artarak devam edebileceğini aklığa getirmektedir.



Şekil 3. HeLa ve 3T3 hücreleri üzerine farklı konsantrasyonlarda ve 48 saat süreyle meyve ekstresi uygulaması sonucu tespit edilen normalize edilmiş hücre sayıları (A) CFM: metanolik meyve ekstresi (B) CFE: etanolik meyve ekstresi



Şekil 4. HeLa hücre proliferasyonunu inhibe eden veya en yüksek konsantrasyonlarda keçiboynuzunun yaprak ve meyvelerinin metanol ve etanol ekstraktlarının uygulanması sonucu tespit edilen mitotik indeks (%MI) değerleri. Oklar mitoz safhasındaki hücreleri göstermektedir.



Şekil 5. HeLa hücre proliferasyonunu inhibe eden veya en yüksek konsantrasyonlarda keçiboynuzunun yaprak ve meyvelerinin metanol ve etanol ekstraktlarının uygulanması sonucu tespit edilen işaretlenme indeksi (%LI) değerleri. Oklar damgalanmış (DNA sentezi yapan) hücreleri göstermektedir.

C. siliqua meyvelerinin gallik asit, gallotannin, metil gallat, kaempferol, kuersetin, mirisetin, sinamik asit, genistein, naringenin vb. fenolik antioksidanlarca zengin olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bitkilerin bileşimlerinde bulunan maddelerin bitkinin çeşidine, yetiştirme yerine, mevsime göre değişiklik gösterebileceği bilinmektedir (15,16). Custodio ve ark., dişi, erkek ve hermafrodit ağaçlardan hazırladıkları ekstraktların total fenolik içerik miktarı ile gallik asit, mirisetin, metil gallat gibi bazı fenolik bileşenlerin miktarlarını karşılaştırmışlar; hermafrodit ağaçların en yüksek total fenolik içeriğe sahip olduğunu ve fenolik bileşen oranlarının da çeşitler arasında farklılık gösterdiğini bulmuşlardır (17,18). Çalışmamızda, araştırılan fenolik bileşenlerden vanilik asitin hem yaprak hem de meyvelerde en yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. Yaprak ekstraktlarında daha fazla miktarda tespit ettiğimiz luteolin, mirisetin, naringenin ve salisilik asitin yanısıra meyvede daha yüksek oranda bulunan resveratrol, gallik asit ve ellajik asit; sadece meyve ekstraktlarında saptanan kaempferol, olöropein ve timokinon ile meyve ve yaprakta benzer miktarda olduğu belirlenen kuersetinin tek başına veya başka bileşiklerle kombine olarak uygulandığı ve antiproliferatif, apoptotik, antiemetastatik gibi çeşitli aktivitelere sahip olduklarını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (19-25). Ancak deneylerimiz sonucunda ulaştığımız bulgulara bu bileşiklerden hangisi ya da hangilerinin katkı sağladığını belirleyebilmek için ek çalışmalar dizayn edilmelidir.

Çalışmamızda, keçiboynuzu yapraklarından hazırlanan metanol ve etanol ekstrelerinin HeLa hücrelerinde DNA sentezini baskılayarak mitotik aktiviteyi ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Custodio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada dişi, erkek ve hermafrodit olarak sınıflandırılan *C. siliqua* ağaçlarının yapraklarından metanol ile ayrı ayrı ekstraktlar hazırlanmış; ekstraktların antioksidan aktivite ve serbest radikal indirgeme kapasiteleri ile antitümöral etkileri incelenmiştir. Yüksek miktarda flavonoid ve fenolik bileşen içeren ekstraktların antioksidan kapasitelerinin de yüksek olduğu, ancak flavonoid ve tannin içerikleriyle serbest radikal indirgeme kapasiteleri arasında korelasyon bulunmadığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada, ekstraktların HeLa hücrelerine 24 saat süreyle uygulanması sonucunda erkek ve hermafrodit ağaçların yapraklarından hazırlanan metanolik ekstraktların, HeLa hücre proliferasyonunu daha yüksek oranda inhibe ettiği saptanmıştır (26).

Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte elde ettiğimiz verilere göre metanolik ve etanolik yaprak ekstraktları 3T3 normal fibroblast hücreleri üzerinde de sitotoksik aktivite sergilemiştir. Üstelik metanolik yaprak ekstraktının 3T3 hücreleri üzerindeki inhibisyon etkisi HeLa hücreleri üzerindeki kadar değil, kemoterapide amaç hastanın normal dokularına zarar vermeden ya da minimum etki oluştururken, kanser hücrelerinin ortadan kaldı-

rılmasını sağlamaktır. Bu nedenle yaprak ekstrelerinin potansiyel antikanser ajan olarak değerlendirilebilmeleri için normal hücrelere zarar vermeyen etken maddenin tespit edilmesi gerekmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Başkanlığı tarafından İÜBAP572 nolu proje ile kısmen desteklenmiştir. Hücre kültürü deneyleri İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yazar, laboratuvar kullanımı izni ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Seyhan ALTUN'a ve teknik desteği nedeniyle Ayşe TOPUZ KALOĞLU'na teşekkür eder. Çalışmada verilen sonuçların bir kısmı (HeLa proliferasyonu, mitotik aktivite ve DNA sentezi) 23-27 Haziran 2014'te gerçekleştirilen 22. Ulusal Biyoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KB, Jemal A. Cancer Statistic. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30.
2. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. 1996.
3. Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. Mol Biol Cell 2014;25(18):2677-2681.
4. Thirumaran R, Prendergast GC., Gilman PB. Cytotoxic Chemotherapy in Clinical Treatment of Cancer. In: Prendergast GC., Jaffee EM. eds. Cancer Immunotherapy. Academic Press. 2007:101-116.
5. Seçmen Ö, Gemici Y, Görk G, Bekat L, Leblebici E. Tohumlu Bitkiler Sistematiği, 4. Baskı, İzmir:Ege Üniversitesi Basımevi 1995.
6. Baytop, T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi Geçmişte ve Bugün. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1999.
7. Kuvçak B, Mert T, Öztürk T. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Ceratonia siliqua* L. extracts. Turk J Biol 2002;26:197-200.
8. Corsi L, Avallone R, Cosenza F, Farina F, Baraldi C, Baraldi M. Antiproliferative effects of *Ceratonia siliqua* L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line. Fitoterapia 2002;73(7-8):674-684.
9. Mosmann T. Rapid Colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods 1983;65(1-2):55-63.
10. Bancroft JD, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 3rd Edn. London: Elsevier, 1990.
11. Özalpan A. Temel Radyobioloji, 1. Baskı, İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları. 2001.
12. Avallone R, Cosenza F, Farina F, Baraldi C, Baraldi M. Extraction and purification from *Ceratonia siliqua* of compounds acting on central and peripheral benzodiazepine receptors. Fitoterapia 2002;73(5):390-396.
13. Klenow S, Gleit M, Haber B, Owen R, Pool-Zobel BL. Carob fibre compounds modulate parameters of cell growth differently in human HT29 colon adenocarcinoma cells than in LT97 colon adenoma cells, Food Chem Toxicol 2008;46(4):1389-1397.
14. Owen RW, Haubner R, Hull WE, ve ark. Isolation and structure elucidation of major individual polyphenols in carob fibre. Food Chem Toxicol 2003;41(12):1727-1738.
15. De Ancos B, Gonzalez EM, Cano MP. Ellagic acid, vitamin C, and total phenolic contents and radical scavenging capacity affected by freezing and frozen storage in raspberry fruit, J Agric Food Chem 2000;48(10):4565-4570.
16. Patel AV, Rojas-Vera J, Dacke CG. Therapeutic constituents

- and actions of Rubus species, *Curr Med Chem* 2004;11(11):1501-1512.
17. Custódio L, Escapa AL, Fernandes E, Fajardo A, Aligué R, Albericio F, Neng N, Nogueira JMF, Romano A. Phytochemical profile, antioxidant and cytotoxic activities of the carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) germ flour extracts. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66(1):78–84.
 18. Custódio L, Fernandes E, Escapa AL, Fajardo A, Aligué R, Albericio F, Neng N, Nogueira JMF, Romano A. Antioxidant and cytotoxic activities of carob tree fruit pulps are strongly influenced by gender and cultivar. *J Agric Food Chem* 2011;59(13):7005–7012.
 19. Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJ Med* 2001;94(8):445-448.
 20. Yang J-H, Hsia T-C, Kuo H-M, Lee Chao P-D, Chou C-C, Wei Y-H, Chung J-G. Inhibition of lung cancer cell growth by quercetin glucuronides via G2/M arrest and induction of apoptosis, *Drug Metab Dispos* 2006;34(2):296-304.
 21. Spitz GA, Furtado CM, Sola-Penna M, Zancan P. Acetylsalicylic acid and salicylic acid decrease tumor cell viability and glucose metabolism modulating 6-phosphofructo-1-kinase structure and activity. *Biochem Pharmacol* 2009;77(1):46–53.
 22. Watson RR, Preedy VR, Zibadi S. eds. *Polyphenols in Human Health and Disease*, USA:Elsevier, 2014.
 23. Cook MT. Mechanism of metastasis suppression by luteolin in breast cancer. *Breast Cancer* 2018;10:89–100.
 24. Han K, Lang T, Zhang Z, Zhang Y, Sun Y, Shen Z, Beuerman RW, Zhou L, Min D. Luteolin attenuates Wnt signaling via upregulation of FZD6 to suppress prostate cancer stemness revealed by comparative proteomics. *Sci Rep* 2018;8(1):8537.
 25. Chen P-Y, Tien H-J, Chen S-F, Horng C-T, Tang H-L, Jung H-L, Wu M-J, Yen J-H. Response of myeloid leukemia cells to luteolin is modulated by differentially expressed Pituitary Tumor-Transforming Gene 1 (PTTG1) oncoprotein. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1173.
 26. Custódio L, Fernandes E, Escapa AL, ve ark. Antioxidant activity and in vitro inhibition of tumor cell growth by leaf extracts from the carob tree (*Ceratonia siliqua*), *Pharm Biol* 2009;47(8):721-728.

Romatoid artrit tanısı için kan sayım değerleri, sitrik sitrülün peptit (ccp) için referans olabilir mi?

Can complete blood count be a reference for citric citrullin peptide (ccp) in the diagnosis of rheumatoid arthritis?

Serap SATIŞ¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Romatoid artrit etiyolojisi bilinmeyen, otoimmün bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Tanı; klinik ve laboratuvar testlerin yardımıyla konur. Sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan tetkik anti-sitrik sitrülün peptittir. Maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle romatoid artrit şüphesi olan her hastada anti-sitrik sitrülün peptit tetkiki yapılamamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız anti-sitrik sitrülün peptit ile tam kan sayımı markırları, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmada Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine, Ocak 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında, travma öyküsü olmadan eklem ağrısı ile başvurmuş ve anti-sitrik sitrülün peptit tetkiki yapılmış 64 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bunların 33'ünde anti-sitrik sitrülün peptit pozitif, 31'inde ise negatif idi. Hastaların, demografik özellikleri ve tam kan sayım parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Anti-sitrik sitrülün peptit pozitif olan grupta RBC ($p=0.011$) ve N/L oranı ($p=0.026$) daha yüksek iken MCH ($p=0.006$) değerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Klinikte uygun ise N/L oranı ve RBC yüksekliği saptanması, erken romatoid artrit tanısı açısından yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Tam kan sayımı, Sitrik sitrülün peptit.

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease with unknown etiology. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis is important. Clinical and laboratory tests are used for the diagnosis of the disease.

Anti-citric citrullin peptide, the test with the highest sensitivity and specificity. Anti-citric citrullin peptide assay cannot be performed in all patients with suspected rheumatoid arthritis because of high cost and inability to work in each laboratory. Our aim in this study is to investigate the relationship between complete blood count markers, erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein with anti-citric citrullin peptide.

Material and Methods: The study included a retrospective review of the files of 64 patients who were admitted with joint pain without a history of trauma and who had an anti-citric citrullin peptide assay at the Harran Medical Faculty Department of Physical Medicine and Rehabilitation policlinic, between January 2017 and June 2017.

Results: While RBC ($p = 0.011$) and N / L ratio ($p = 0.026$) were higher, MCH ($p = 0.006$) was found to be lower in anti-citric citrullin peptide positive group.

Conclusion: If appropriate in the clinic, the N / L ratio and RBC height may be guiding for early rheumatoid arthritis diagnosis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Complete blood count, Anti-citric citrullin peptide.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Serap SATIŞ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü,
63300, Şanlıurfa/Türkiye

Tel: +90 (414) 318 3027,

Fax : +90 (414) 318 3192

E-mail: mdseraps@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 27.11.2018

Giriş

Romatoit artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen daha çok sinovyal eklemleri etkilemesine rağmen sistemik tutulum da gösterebilen otoimmün bir hastalıktır. Kısa sürede eklemlerde destrüksiyona neden olabileceğinden erken tanı ve tedavisi önemlidir (1). Hastalık akut alevlenme ve remisyonlarla seyreder. Tanı, klinik ve yardımcı laboratuvar testler ile konur. Günümüzde erken hastalık tanısında anti sitrik sitrülün peptit (anti-CCP) pozitifliği en önemli belirteçlerdendir. Anti-CCP'nin sensitivitesi %67.5, spesifitesi ise %99.3'dür (2). Anti-CCP, sitrülün içeren sirküler bir peptide karşı oluşmuş IgG tipinde bir otoantikordur (3). 2010 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League against Rheumatism (EULAR), RA sınıflandırma kriterleri arasına girmiştir (4). Günümüzde RA'nın erken tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Romatoit artrit hastalık aktivitesini değerlendirmede en sık eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılır. Son zamanlarda; ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit (N/L) ve platelet/lenfosit (P/L) oranlarının da inflamasyon takibinde kullanılabileceği vurgulanmaktadır (5,6).

Maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle RA şüphesi olan her hastada anti-CCP tetkiki yapılamamaktadır. Bu nedenle anti-CCP istenecek hasta seçiminde düşük maliyetli ve hemen hemen tüm laboratuvarlarda çalışılabilen kan parametreleri bize yardımcı olabilir mi diye düşündük. Bu çalışmada anti-CCP ve tam kan sayımı parametreleri, ESH VE CRP arasında bir ilişki olup olmadığını görmek amacıyla retrospektif bir analiz yaptık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, Şanlıurfa Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine, Ocak 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında travma öyküsü olmadan eklem ağrısı ile başvurmuş ve CCP tetkiki yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Daha önce RA dahil herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalık tanısı olan, kortikosteroid kullanan, hemoglobin ve beyaz küre değerleri normal sınırlarda olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Anti-CCP değerleri pozitif 33 hasta ile negatif olan 31 hastanın demografik özellikleri ve tam kan sayım parametreleri ile ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicagol, IL, USA) kullanıldı. Tüm veriler ortalama ve standart deviasyon olarak sunuldu. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını araştırmak amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Dağılımı normal olduğu saptanan verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, dağılımı

normal olmadığı verilerde ise Mann-WhitneyU testi kullanıldı. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza eklem ağrısı ile başvurup anti-CCP ve tam kan tetkikleri istenmiş 64 hasta dahil edildi. Bunların 33'ünde anti-CCP pozitif, 31'inde ise negatif olarak tespit edildi. Anti-CCP değeri pozitif ve negatif olan 2 hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$). Yine 2 grup arasında RBC, MCH ve N/L oranı açısından gruplar arasında farklılık olduğu tespit edildi (hepsi için $p<0.05$). Diğer tam kan parametreleri, ESH ve CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 1). Anti-CCP (+) olan grupta RBC ($p=0.011$) ve N/L oranı ($p=0.026$) daha yüksek iken MCH değerinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.006$).

Tartışma

RA akut alevlenme ve remisyonlarla seyreden etiyolojisi hala net olmayan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Tanısında yüksek spesifitesi nedeniyle en önemli laboratuvar testi anti-CCP iken, hastalık aktivitesi ve inflamasyonun takibinde tam kan sayımı, ESH, CRP rutin kullanılan laboratuvar testlerdir. İnflamasyon vücudun en önemli savunma mekanizmalarındandır. Lökositlerin en büyük grubunu oluşturan nötrofiller akut inflamatuvar olayların çoğunda inflamasyon bölgesine ilk gelen hücrelerdir. Lenfositler de inflamasyonun başlıca hücrelerindedir (7). Yakın zamanda yapılan yeni çalışmalarda trombositlerin inflamasyon, anjiyogenez, tromboz ve immunitede rol aldığını gösterilmiştir (8).

İnflamatuvar olaylarda tam kan sayımı parametrelerinde belirgin değişiklikler meydana gelebilmekte, özellikle nötrofil ve trombosit sayısında artış ile lenfosit sayılarında azalma olabilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda, N/L oranının, anti-CCP (+) hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Bununla beraber, P/L oranı, MPV ve RDW değerlerinde gruplar arasında fark gözlenmemiştir. RA'da N/L oranı, P/L oranı ve RDW seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada, RA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken, MPV seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (10). Hastalık şiddetini belirlenmesinde N/L oranı, P/L oranı kolay hesaplanan düşük maliyetli olması nedeniyle inflamatuvar hastalıklarda kullanılabileceği vurgulanmıştır (10). Bizim çalışmamızla ilişkili bu sonuç kortikosteroid kullanımının trombositoz sebebi olduğunu aklımıza getirmiştir (11). Kortikosteroid kullanımını dışlama kriteri olarak kullandığımız bu çalışmada P/L oranı ve MPV değerleri arasında farklılık olmaması buna bağlandı. Son zamanlarda inflamasyonda P/L

oranı ve MPV'nin kullanılabilirliği yönünde birçok çalışma olmasına rağmen bizim çalışma bunu desteklemektedir.

Bizim sonucumuza benzer başka bir çalışmada, N/L oranının RA'da ve erken RA'nın teşhisine yardımcı olabilecek

hastalık aktivitesinin belirteci olabileceğini düşündürmektedir. P/L oranı, anti-TNF tedavisi gören RA hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği, ancak erken RA tanısı için uygun olmadığı vurgulanmıştır (12).

Tablo 1. Anti-ccp (+) ve anti-ccp (-) hataların kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Anti-CCP (+) (n=33)	Anti-CCP (-) (n=31)	P
Yaş(yıl)	46,27±14,74	48,03±11,56	0,599
Kadın/Erkek (sayı)	22/11	25/6	0,206
Red blood cell (10e6/uL)	5,1±0,6	4,8±0,5	0,011
Sedimentasyon (saat)	21,5±14,9	28,6±20,8	0,121
C reaktif protein(mg/dl)	1,24±0,91	0,80±0,4	0,227
White bloodcell(10e3/uL)	8,66±2,07	8,05±1,80	0,216
Hemoglobin(g/dL)	14,0±1,6	13,84±1,45	0,680
Mean corpuscular volüme(fL)	85,88±5,43	88,49±5,42	0,059
Hematokrit(%)	44,00±4,66	42,06±3,63	0,070
Red Cell Distribution Width (%)	12,55±2,37	13,73±3,58	0,481
Platelet (K/uL)	303,29±63,42	303,76±72,02	0,978
Mean corpuscular hemoglobin (Pg)	27,44±2,3	29,0±2,2	0,006
Mean platelet volume(fL)	7,10±0,93	7,42±1,53	0,319
Nötrofil/Lenfosit (%)	2,7±1,4	2,1±1,4	0,026
Platlet/Lenfosit (%)	143,6±63,13	134,54±82,65	0,153

Anti-CCP: Anti sitrik sitrülün peptit, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi,

Çalışmamızda N/L oranı ile anti-CCP (+)'liği arasında anlamlı ilişki bulmamız nedeniyle, N/L oranını inflamasyon belirteci olarak kullanabileceğimizi, hatta eklem ağrısı ile gelen hastada anti-CCP tetkiki istenmesi açısından yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmada anti-CCP (+) grupta MCH değerinin anlamlı düşük bulunmasına rağmen, her iki grupta da MCH değerleri normal referans aralığındaydı. Fakat çalışmamızın kan parametrelerini olumsuz etkileme ihtimali nedeniyle hemoglobin değeri normal sınırlarda olmayan hastaları dahil etmemizi de göz önüne alınınca, mevcut verilerimizle, hastalık tanı ve takibinde kullanılmasını destekleyen bir sonuç elde edemediğimizi belirtiriz.

Biz anti-CCP (+) hastalarda RBC değerini yüksek bulduk. RA patogenezinde RBC'nin rolü tam olarak açık olmadığı, fakat hastalıkta takip kan tetkiklerinde önemli rol oynadığı bildirilmiş, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (13). Anti-CCP testinin erken RA tanısındaki önemi bilinmesine rağmen maliyetinin yüksek olması ve her laboratuvarında çalışılmaması nedeniyle seçilmiş hastalara istendiği bilinmektedir. Bu sonuçla, anemisi dahil, bilinen bir kan hastalığı olmayan, eklem ağrısı ile gelen hastalarda RBC yüksekliğinin anti-CCP istenmesi için bir yol gösterici olabileceği fakat daha kesin bir yargı için çok daha fazla hasta sayılı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut inflamasyonun önemli bir göstergesi olan ESH değerleri her iki grupta da normalden yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki gruptaki hastaların non-travmatik inflamatuvar tarzındaki

eklem ağrısı ile başvurmuş olması, inflamasyon varlığını gösterebilir bu nedenle ESH yüksekliği beklenen bir sonuç olarak yorumlandı. RBC değerinin yüksek olması ESH hızını azalttığı da bilinen diğer bir gerçektir (14). Anti-CCP(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan ESH'nin daha düşük bulunması RBC yüksekliğine bağlıdır.

Çalışmamızın retrospektif olması, çalışma gruplarında hasta sayılarının az olması bu çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Daha geniş hasta gruplarını içeren ve daha moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; klinikte uygun ise N/L oranı, ve RBC yüksekliği olan hastalarda erken RA tanısı koymak için anti-CCP istenmesi gerektiğini düşündürülebilir. Bu konunun kesinleştirilmesi için yüksek sayıda hasta popülasyonunu içeren çok merkezli randomize prospektif çalışmalar yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Lee Dm, Weinblatt Me, Rheumatoidarthritis, Lancet. 2001;358:903-11.
2. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, Maggolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies Measured By An Automated Enzyme Immunoassay: Analytical Performance And Clinical Correlations. ClinChimActa. 2005;355:137-44.
3. SchellekensGa, De JongBa, Van Den HoogenFh, Van De Puttelb, Van VenrooijWj. J ClinInvest. 1998;101:273-81.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against

- Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
5. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, Liang Y, Comparisons Of Neutrophil, Monocyte, Eosinophil, And Basophil Lymphocyte Ratios Among Various Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Apmis*. 2017;125:863-871.
 6. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İh. Overlooked Hematological Markers Of Disease Activity İn Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumdis*. 2016;19:1078-82.
 7. Parkin J, Cohen B. *Lancet*. An Overview Of The İmmune System. 2001;357:1777-89.
 8. Wagner Dd, BurgerPc. Platelets İn Inflammation And Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2131-7.
 9. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins And Other Systemic Responses To Inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
 10. E. Kilic Ve Ark. Evaluation Of Neutrophil to Lymphocyte And Platelet To Lymphocyte Ratios İn Rheumatoid Arthritis, *Dicle Medical Journal*, 2016;43:241-7.
 11. Wilson Db. Thrombocytosis. In: OrkinSh, Nathan Dg, Ginsburg D, Look At, Fisher De, Lux Se. *Hematology Of Infancy and childhood*. 7th Edition. Philedelphia: SaundersElsevier; 2009;1577-8.
 12. Zengin O, Onder Me, Kalem A, Bilici M, Türkbeyler İh, OzturkZa, Kisacik B, Onat Am. New İnflammatory Markers İn Early Rheumatoid Arthritis. *Z Rheumatol*. 2018;77:144-50.
 13. Olumuyiwa AkeredoluOo, Pretorius E. Platelet And Red Blood Cell İnteractions And Their Role İn Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology* 2015;1955-64.
 14. Brigden M. The Erythrocyte Sedimentation Rate: Still A Helpful Test When Used Judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.

Müdavi hekim ve konsültan hekim olarak gerçekleştirilen tıbbi genetik konsültasyonlarının değerlendirilmesi

Assessment of medical genetic consultations as primary treating physician and consulting physician

Evren GÜMÜŞ¹ 

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Tıbbi konsültasyon bir hastalığa tanı koymak ya da hastalığı tedavi etmek amacıyla birden fazla hekimin görüş alışverişinde bulunması olarak tanımlanmaktadır. Konsültasyon istenen hekime 'konsültan', konsültasyonu isteyen hekime ise 'müdavi' hekim denmektedir. Tıbbi genetik bölümü hastalardan en fazla sayıda konsültasyon isteyen bölümlerden biridir. Bu bağlamda tıbbi genetik hekimlerinin hem konsültan hem de müdavi hekim olarak yaptıkları konsültasyonları ek parametreler ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2017 ile Aralık 2017 arasında, poliklinikte değerlendirilen 851 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Konsültasyon ile ilgili bölüm ve istenen konsültasyon sayısı not edilmiştir. Çalışmamızda endikasyon sınırlaması yapılmamıştır. Yanlış yapılan ve tekrar edilen konsültasyonlar çalışma dışı bırakılmıştır ve sadece yazılı konsültasyonlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Sonuçlar SPSS 25.0 programı ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşı 11.27±8.54 olarak değerlendirildi. Bireylerin yaş aralığı ise 0-68 idi. Dahili bilimlerden ve konsültasyon sonrası değerlendirilen hastalardan daha sık konsültasyon istendiği gözlemlenmiştir. Tanı öncesi ve sonrası konsültasyon istem sayılarının birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç: Tıbbi genetik hekimlerinin hangi bölümler ile daha sıkı bir işbirliği içinde olması gerektiği vurgulanmıştır. Eğitimcilerin ve dış hekimlerinin katkılarının tıbbi genetik doktorları açısından önemi belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi genetik, Konsültasyon, Konsültan.

Abstract

Background: Medical consultation is defined as the exchange of views by more than one physician in order to diagnose or treat a disease. Counselor physician is called 'consultant' and the person executed the consultation is called a 'primary treating' physician. The medical genetics department is one of the departments that require the largest number of consultations from patients. In this context, we aimed to evaluate the consultations performed by medical genetic physicians both as consultant and primary treating physician in the light of additional parameters.

Material and Methods: Between January 2017 and December 2017, 851 people evaluated in the outpatient clinic were included in the study. The department on consultation and the number of consultations requested are noted. There was no indication limitation in our study. Misplaced and repeated consultations were excluded from the study and only written consultations were included in the study. The results were evaluated using the SPSS 25.0 program.

Results: The mean age of the participants was 11.27 ± 8.54. The age range of the individuals was 0-68. It was observed that more frequent consultations were requested from the internal medicine and the patients evaluated after the consultation. It has been observed that the pre-and post-diagnosis consultation request numbers are close to each other.

Conclusion: It has been emphasized that the medical geneticists should work more closely with the which departments. The importance of the contributions of teachers and dentists in terms of medical geneticists has been pointed out.

Keywords: Medical genetics, Consultation, Consultant.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Evren GÜMÜŞ

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, 63000, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (555) 602 86 87

E-mail: evreng@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 10.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Hastalık, hasta için fiziksel olmasının ötesinde ruhsal, sosyal ve çevresel çok boyutlu bir durumdur. Bu nedenle aynı hastalığa sahip olmasına rağmen, bireylerin şikayetleri farklı olabilmektedir. Hastanın yakınmaları sonucu başvurduğu poliklinikte yapılan incelemeler sonrası tanı konması her zaman mümkün değildir. Tıbbi görüntüleme yöntemleri, laboratuvar incelemeleri ve en önemlisi başka bir meslektaşının fikrine başvurmak, hastaların tanı ve tedavisinde her zaman önemli yer edinmiştir (1). Dilimize Fransızca'dan geçen Latince kökenli 'konsültasyon' kelimesi, köken olarak 'danışma, danışım' anlamına gelmektedir. Tıbbi konsültasyon ise bir hastalığa tanı koymak ya da hastalığı tedavi etmek amacıyla birden fazla hekimin görüş alışverişinde bulunması olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda tıp alanında hızla gelişen tanı yöntemleri, her alandaki bilgi birikiminin oldukça hızlı artması-yenilenmesi-değişmesi, hekimlerin uzmanlık hatta yan dal uzmanlık alanlarında bilgi ve görgülerini artırmaya yönelmesi ve tüm hekimlerin her dalda bilgi sahibi olmasının mümkün olmaması nedeniyle tıbbi konsültasyonlar klinik tıp uygulamasının vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Konsültasyonlarda en önemli parametre her zaman doktor-hasta-doktor iletişimi olmuştur. Kessler ve ark. yaptıkları çalışmada konsültasyonlar için '5-C' modelini önermiştir (Contact, Communicate, Core question, Collaborate, Close the loop) (2). Tüm tıbbi konsültasyonlar için geçerli olan bu durumun ülkemizde hasta-doktor ya da doktor-doktor iletişiminde '5-I' modeli olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz (İrtibat, İletişim, İlk soru, İşbirliği, İş sonlandırma) .

Konsültasyon istenen hekime 'konsültan', konsültasyonu isteyen hekime ise 'müdati' hekim denmektedir. Pratikte üç tip tıbbi konsültasyon uygulaması vardır; resmi (yazılı, formal), resmi olmayan (sözlü, informal), istenmeden (gereklilik sonucu) yapılan konsültasyonlar. Resmi konsültasyonlar, standart bir form kullanılarak yazılı olarak istenen konsültasyonlardır (3). Sözlü konsültasyonlar; büyük oranda telefon (dahili, cep telefonu, akıllı telefon) ile, bazen de yüz yüze görüşülerek yapılmaktadır (4). Medikolegal yönü konusunda tartışmalar olmasına rağmen daha az vakit ve çaba gerektirdiğinden tüm dünyada ve ülkemizde kullanılmaktadır. İstenmeden yapılan konsültasyonlar ise; dikkat çekici ya da gözden kaçan bulgular sonucunda konsültan hekimin geri bildiri ile gerçekleştirilmektedir (5,6). Konsültasyonun farklı bir formu ise 'konsey' olarak adlandırılan toplantılardır. Çok kritik kararların alındığı bu toplantılar hem doktorun üzerindeki baskıyı azaltmakta hem de hasta sağlığı açısından multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Konsey toplantıları hastalar kadar, sorumluluğu paylaşmak isteyen hekimler ve de yasal sorumluluk altında olan sağlık kurumları yöneticileri açısından da oldukça önemlidir. Bu durum ağır bir hastalığa sahip ya da kötü prognoz beklentisi olan

hastalarda daha belirgindir (3,7,8).

Tıbbi genetik bilim dalı 1966 yılında ilk kez kürsü olarak kurulmuş, 1972 yılında uzmanlık dalı olarak kabul edilmiş, 1976 yılında doçentlik bilim dalı olmuş ve 1982 yılında Yüksek Öğretim Kurulu (YÖK) ile beraber tıbbi genetik bilim dalı haline gelmiştir (9). Tıbbi genetik anabilim dalı, tanı açısından multidisipliner yaklaşımı temel alır. Özellikle ülkemizde tıbbi genetik bölümlerinin ve laboratuvarlarının son 5 yılda hızlı bir şekilde artış göstermesinden sonra, bilinirlik düzeyi artmış ve buna paralel olarak konsültasyon sayılarında artış gözlenmiştir. Ayrıca tıbbi genetik bölümü tanı sonrası da hastanın ileride karşılaşacağı sorunlar açısından konsültasyon istemektedir. Özetle, tıbbi genetik polikliniği tanı amaçlı konsültasyon istenen, tanı öncesi ve tanı sonrası konsültasyon isteyen bir anabilim dalıdır. Tıbbi genetik bölümü, konsülte edilen hasta sayısı/bireysel başvuruda bulunan hasta sayısı oranının en yüksek olduğu birkaç bölümden biridir. Aynı zamanda değerlendirilen bir hastadan en fazla sayıda konsültasyon istenen bölümlerin de başında gelmektedir. Bu durumun nedeni, polikliniğimizde değerlendirilen hastaların farklı semptomlarla farklı kliniklere başvurması ve ilgili bölümlerden polikliniğimize yönlendirilmesidir. Polikliniğimizde değerlendirilen hastalarımızda da yaygın multisistemik bulgular olması nedeniyle tanı öncesi ve tanı sonrası farklı bilim dallarından konsültasyonlar istenmektedir. Ayrıca hastalarımızın, hastalığın tanısına göre 6 aylık ve 1 yıllık süre içerisinde yapılması gereken rutin kontrollerinde de konsültasyonların yeri vardır. Değerlendirilebildiği kadarıyla, bugüne kadar tıbbi genetik konsültasyonları ile ilgili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Tıbbi genetik konsültasyonlarını ilk kez inceleyen bu çalışmada, bölümümüze gelen ve bölümümüzden giden konsültasyonların, ek parametreler ışığında incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında başvurup, kendisinden konsültasyon istenen veya yapılan konsültasyon sonucu polikliniğimize başvuran 851 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Bireylerin 267'si öncelikle bölümümüze başvurmuş, 584'ü ise konsültasyon sonucu bölümümüze yönlendirilmiş hastalar idi. Çalışmamızda endikasyon sınırlaması yapılmamıştır. Yanlış yapılan ve tekrar edilen konsültasyonlar çalışma dışı bırakılmıştır. Sadece yazılı konsültasyonlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilmiş ve not edilmiştir. Veriler, hastane işletim sistemi olan Fonet HBYS (Ver: 3.1.1.6, Fonet Yazılım AŞ, Şanlıurfa, Türkiye) yazılımına ait veri tabanından alınmıştır.

Çalışmamız Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2018 Temmuz ayında 01 numaralı oturumda onay almıştır. Çalışmanın uygulanmasında 28617 sayılı T.C. Resmi Gazete'de bildirilmiş olan 'Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik' e ve 2013 Helsinki bildirgesine uygun hareket edilmiştir. Veriler Microsoft Excel programına girilerek SPSS 25.0 (IBM Inc.; SPSS Statisticsfor Windows, Version 25.0. Armonk, NY, ABD) programı ile incelendi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine 'Shapiro-Wilk Normalite Testi' ile bakılmıştır. Veriler normal dağılıma göre parametrik veya parametrik olmayan uygun istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanılarak veriler ortalama±standart sapma olarak bildirilmiştir. p değeri <0.05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşı 11.27 ± 8.54 olarak değerlendirildi. Bireylerin yaş aralığı ise 0-68 idi. Çalışmaya katılan 851 bireyden 455'i kadın 396'sı erkekti ($p > 0.05$).

Bölümümüze direkt başvuran hasta sayısı 267 iken, konsültasyon ile yönlendirilen hasta sayısı 584 olarak bulunmuştur. Bölümümüze direkt başvuran 267 hastanın 81'inden konsültasyon istenmiştir (%30.3). 81 hastadan istenen toplam konsültasyon sayısı ise 181 olarak bulundu (başvuran birey başına 0.68 konsültasyon). Bölümümüze konsültasyon ile yönlendirilen 584 hastanın 521'inden konsültasyon istenmiştir (%89) ($p < 0.05$). Bölümümüze konsültasyon ile yönlendirilen hastaların geldiği bölümler detaylı olarak belirtilmiştir (Tablo 1.). 521 hastadan istenen toplam konsültasyon sayısı ise 1038 idi (başvuran birey başına 1.78 konsültasyon) ($p < 0.05$).

Tablo 1. Bölümümüze konsülte edilen hastaların geldikleri bölüme göre dağılım oranları

Bölüm	n	%
<i>Dahili Bilimler</i>	343	58,7
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	181	31,1
İç Hastalıkları	72	12,1
Nöroloji	49	8,4
Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	14	2,4
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	9	1,5
Deri ve Zührevi Hastalıklar	8	1,4
Diğer	10	1,8
<i>Cerrahi Bilimler</i>	241	41,3
Kadın Hastalıkları ve Doğum	160	27,4
Üroloji	32	5,5
Kulak Burun Boğaz	12	2,1
Göz Hastalıkları	11	2
Ortopedi ve Travmatoloji	7	1,2
Ağız ve Diş Sağlığı	7	1,2
Diğer	12	1,9
Toplam	584	100

İstenen toplam 1219 konsültasyonun, 421'i cerrahi bilimlerden istenirken (%35), büyük çoğunluğu (798) dahili bilimlerden istenen konsültasyonlar idi (%65) ($p < 0,05$). İstenen konsültasyonların anabilim dallarına göre detaylı dağılımı belirtilmiştir (Tablo 2.). İstenen konsültasyonların 651'i tanı/sonuç öncesi (%53), 568'i (%47) tanı/sonuç sonrası istenmiştir ($p > 0.05$). Konsültasyon sayılarının mevsim ve ay düzeyinde incelenmesinde herhangi anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tartışma

Konsültasyon, bir olgunun takip ve tedavisi konusunda, ilgili hekim veya hekimlerin fikrini alma önerilir doğrul-

tusunda olgunun izlemine yön verme anlamına gelir. Konsültan hekim (konsültasyon sonucu hastayı değerlendiren hekim) ikincil hekim olarak kabul edilirken, hasta için önerilerini ve takibini her zaman yapmalı, sadece danışılan konuyu değil hastayı sistematik olarak değerlendirmeli ve müdavi hekim ile devamlı iletişim içerisinde olmalıdır (10). Konsültasyonların önemi basamaklı tanı-tedavi sistemlerinin uygulanabilmediği yerlerde çok daha fazla önem kazanmaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışmada uzman hekime erişim süresi (ortalama 9,8 hafta) son 20 yılda %128 oranında artmıştır (11).

Tıbbi genetik bölümü, hasta konsülte edilen ve hastalarını konsülte eden kliniklerin başında gelmektedir. Bu durumun temel nedeni, farklı bölümlerde farklı semp-

tomlar ile değerlendirilen hastalarda sistemik ve dis-morfik bulguların varlığı olması durumunda bütüncül bir değerlendirme için tıbbi genetik bölümüne yönlendirilmeleri ve bölümümüzde değerlendirilen hastaların

genellikle birden fazla sistemi etkileyen bulgulara sahip olmasıdır. Bu bağlamda tamamlayıcı konsültasyonların en sık kullanıldığı bölüm olarak tıbbi genetik bölümünü söylemek yanlış olmaz.

Tablo 2. Bölümümüzden istenen konsültasyonların bölümlere göre dağılım oranları

Bölüm	n	%
Dahili Bilimler	798	65
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	424	34,7
İç Hastalıkları	168	13,7
Radyoloji	102	8,3
Nöroloji	45	3,6
Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	29	2,3
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	6	0,5
Deri ve Zührevi Hastalıklar	5	0,4
Diğer	19	1,5
Cerrahi Bilimler	421	35
Kadın Hastalıkları ve Doğum	321	26,4
Üroloji	47	3,9
Göz Hastalıkları	14	1,1
Kulak Burun Boğaz	10	0,8
Ortopedi ve Travmatoloji	8	0,7
Ağız ve Diş Sağlığı	6	0,5
Diğer	15	1,6
Toplam	1219	100

Direkt olarak polikliniğe başvuruların en sık sebebi aile ve yakın akraba taramalarıdır. Bunun yanında özel sağlık kuruluşlarında yüksek ücret ile yapılan tetkiklerin sağlık güvencesi kapsamında yapılması için olan başvurular da önemli bir yer tutmaktadır. Çok az sayıda hasta ise ailesel kanser öyküsü olması nedeniyle direkt başvuruda bulunmaktadır. Bu nedenler ile bölümümüze direkt başvuruda bulunanlar hastalardan, hem konsültasyon istenen hasta sayısı hem de istenen konsültasyon sayısı oldukça düşüktür. Bölümümüze konsültasyon ile yönlendirilen hastalardan ise hem konsültasyon istenme oranı hem de konsültasyon istenme sayısı oldukça fazladır. Bu durumun temel nedeni, danışılan hastada ayırıcı tanı yapılabilmesi için birden fazla bulgunun varlığı/yokluğunun tespitinin önemidir. Diğer önemli bir neden ise hastaya tanı konulmasından sonra, hastalığın tanımlanmış bulgularının bireyde araştırılmasının gerekliliğidir. Basit bir örnek ile açıklamak gerekirse; dermatoloji polikliniğinden iktiyozis ön tanısı ile konsülte edilen hastada ayırıcı tanı yapılabilmesi için göz hastalıkları, kulak burun boğaz hastalıkları ve diş hastalıklarına konsülte edilmesi, konsültasyonlar sonrası yapılan genetik analiz ile tanı koyulması, konulan tanı sonrası (konulan tanıya göre) daha önce hastalıkla ilgili tanımlanmış bulguların araştırılması amacıyla kardi-yoloji, endokrin ve nöroloji bölümlerine konsülte edilmesi örnek verilebilir.

Konsülte edilen ve konsülte eden bölümlerin dağılımına bakıldığında, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji ve çocuk hastalıklarının en önde olması sürpriz değildir. Tekrarlayan düşükleri olan çiftler, primer infertilite, dismorfik bulgu-

ları ve sistemik hastalıkları olan çocuklar tıbbi genetik polikliniğine olan başvuruların önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Dahiliye bölümü ise çok geniş bir şemsiye altında olan disiplinleri içermesi nedeniyle her zaman konsülte eden ve edilen önemli bölümlerden biridir. Konsültasyon istenen diğer önemli bir bölüm ise radyolojidir. Ultrason, tomografi ve diğer görüntüleme yöntemleri hastaların tanısında oldukça değerlidir. En dikkat çekici sonuçlar şüphesiz ki ağız ve diş sağlığı polikliniği ile olanlardır. Hem konsülte edilen hem de konsülte eden bölümler içerisinde kendisine ön sıralarda yer bulmuştur. Bu durum sistemik hastalıklarda dış bulgularının önemini göstermekte ve diş hekimlerinin genetik hastalıkların ağız içi bulgularına olan hâkimiyetinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (12). Bahsedilen tüm bölümler ile sıkı işbirliği kurulması ve bu bölümlerde yer alan doktorların tıbbi genetik bilinirliğinin artırılması hasta odaklı sağlık hizmetleri açısından son derece değerlidir.

Çalışmanın yapıldığı süreç içerisinde tıbbi genetik bölümünün davet edildiği toplam 3 konsey toplantısı gerçekleştirilmiştir. Şüphesiz bu oldukça düşük bir sayıdır. Bu sayının azlığını hastanemizde bulunan yan dal uzman sayısının yetersizliği ve konsey toplantısı alışkanlığının maalesef olmaması ile açıklamaktayız. Konseyler hastanın multisistemik ve farklı açılardan değerlendirilmesinin yanında, özellikle asistan eğitiminde farklı branşların konuya bakış açısının gözlenmesi, bilgi ve görgü artırımı, tıbbi deontoloji ve semiyolojinin benimsenmesi açısından oldukça değerlidir (5). Çalışmaya dahil edilmeyen ancak oldukça önemli olan, tıbbi konsültasyonun bir varyantı

olarak değerlendirilebilecek bir durum da şu şekilde açıklanabilir; bir yıllık süre zarfı içinde özel eğitim kurumlarından tarafımıza 14 hasta yönlendirildi, diğer sınıf/branş öğretmenleri tarafından da 8 hasta tarafımıza değerlendirilmek üzere yönlendirildi. Fizik tedavi kurumlarından ise tarafımıza 4 hasta konsülte edildi. Hastane dışı kuruluşlardan yapılan toplam 26 hastanın değerlendirilmesi sonrasında bu bireylere; Marfan sendromu, mozaik Down sendromu, Turner sendromu, okülokutanöz albinizm, Prader-Willi sendromu, Rett sendromu ve Escobar sendromu gibi farklı tanıları koyuldu. Bu durum özellikle öğretmenlerin genetik hastalıklardan şüphe duyulacak bulgulara hâkim olmasının önemini göstermektedir (13,14).

Çalışmamız, geniş bir örneklem içermesi, hem konsültan hekim hem de müdavi hekim olarak konsültasyonları değerlendirmesi nedeniyle değerli olup, en önemli dezavantajı çalışmanın retrospektif olarak yapılması, hastanemizde bulunan yan dal sayısının azlığı nedeniyle pediatri ve dahiliye bilim dallarını alt dallara ayıramaması, tek merkez deneyimi içermesi ve anabilim dalımızda çok farklı tanıları ve tetkik yöntemleri olması nedeniyle bu alana dair değerlendirme yapılmamış olmasıdır. İstene tetkiklerin çok farklı olması, çok sayıda farklı endikasyon nedeniyle yapılması ve hastalara birbirinden farklı 70'den fazla tanı konulması nedeniyle bu alan inceleme dışı bırakılmıştır.

Sonuç

Tıbbi konsültasyon, tüm bilim dalları tarafından uygulanan bir danışım yöntemidir. Bazı bölümler yoğun şekilde konsültasyon yapmakta, bazı bölümler ise yoğun bir şekilde konsültasyon almaktadır. Bu iki durumu da yoğun şekilde yaşayan bölümlerin en önemlilerinden biri şüphesiz ki tıbbi genetik bölümüdür. Bu bağlamda çalışmamız, literatürde değerlendirilebildiği kadarıyla ilk olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda tıbbi genetik hekiminin konsültan ve müdavi hekim olarak yer aldığı konsültasyonların bölümlere göre dağılımının ek parametreler ışığında değerlendirilmesi gerçekleştirildi. Tıbbi genetik hekimlerinin hangi bölümler ile daha sıkı bir işbirliği içinde olması, hangi klinikler tarafından bilinilirliğinin artması gerektiği sonuçları eşliğinde vurgulanmıştır. Öğretmenlerin ve dış hekimlerinin katkılarının tıbbi genetik doktorları açısından önemi belirtilmiştir.


Kaynaklar

1. Türkan H, Şener S, Tuğcu H. Acil Serviste Uygunuz Konsültasyon Hizmeti ve Mediko-legal Yönü. Türkiye Acil Tıp Derg 2005;5(3):138-41.
2. Kessler C, Kutka BM, Badillo C. Consultation in the emergency department: a qualitative analysis and review. J Emerg Med 2012;42(6):704-11.
3. Toprak D, Ozturk G. Meslektaşlarla İletişim (Konsültasyon, Sevk, İşbirliği). Türkiye Klin J Fam Med 2017;8(2):156-62.
4. Ünal K, Akçal A, Çinpolat A, Biçici P, Savaş SA, İlhan S. Patient Consultation with Smartphones in Plastic Surgery. Akdeniz Med

- J 2015;1(3):162-5.
5. Ozlu T. Günümüz Hekimliğinde Konsültasyon. Türkiye Klin J Med Ethics 2011;19(1):50-6.
6. Thorsen H, Witt K, Hollnagel H, Malterud K. The purpose of the general practice consultation from the patient's perspective--theoretical aspects. Fam Pract 2001;18(6):638-43.
7. Balbay EG, Soğukpınar O, Tanrıverdi E, Süner KO. Devlet Hastanesinde Yatağında İstene Gögüs Hastalıkları Konsültasyonları. Konuralp Tıp Derg 2013;2013(1):34-7.
8. Van Hoof TJ, Schwartz HI. When consultants write orders: physicians' attitudes, beliefs, and practices. Gen Hosp Psychiatry 2007;21(5):333-9.
9. Başaran N. Vefa, Sadece İstanbul'da Bir Semt mi? Medimagazin Sağlık Haber Portalı | Sağlık Personeli Haberleri [İnternet]. 29.10.2007. [cited 2018 Jul 3]; Available from: <https://www.medimagazin.com.tr/authors/nurettin-basaran/tr-vefa-sadece-istanbul8217da-bir-semt-mi-8211-2-72-42-1333.html>
10. Gökçen C, Çelik Yİ. Bir Eğitim Hastanesi'nde Yatan Hastalar İçin İstene Çocuk Ve Ergen Psikiyatri Konsültasyonlarının Değerlendirilmesi. Sak Tıp Derg 2011;1(4):140-4.
11. Barua B. There is a great deal of variation in the total waiting time Waiting Your Turn Wait Times for Health Care in Canada, 2017 Report. [cited 2018 Jun 27] Available from: <https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/waiting-your-turn-2017-execsummary.pdf>
12. Güngör Hatipoğlu M, Hatipoğlu H. Bir Üniversite Hastanesi Dış Hekimliği Kliniğine Başvuran Bir Grup Hastanın Tıbbi Konsültasyon Formlarının Değerlendirilmesi. Ankara Med J, 2015;15(1):10-5.
13. Erdoğan A, Cerrah Özsevgeç L, Özsevgeç T. A Study on the Genetic Literacy Levels of Prospective Teachers. Necatibey Fac Educ Electron J Sci Math Educ 2014;8(2):19-37.
14. Yosunkaya E. Otizm etyolojisinde genetik ve güncel perspektif. İst Tıp Fak Derg 2013;76(4):84-8.

Nd:YAG lazer arka kapsülotomi boyutunun refraksiyon ve göz içi basınç değerleri üzerine etkisi

Influence of size of Nd:YAG laser posterior capsulotomy on refraction and intraocular pressure values

Mehmed Uğur IŞIK¹ 

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniği, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Sekonder katarakt(SK) katarakt cerrahisinin en sık geç komplikasyonudur. Hastalar görme keskinliğinde azalma, parlama ve ışığa duyarlılıktan şikayetçidir. Neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer kapsülotomi SK için standart tedavidir. Arka kapsülötominin en sık görülen komplikasyonu GIB (göz içi basıncı) artışıdır. Göz içi basıncındaki bu artış geçici olmasına rağmen, 10 mmHg'dan yüksek ise glökomatöz hasara neden olabilir. Kapsülotomi büyüklüğünün refraktif durum üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada amaç kapsülotomi boyutuyla görsel prognoz, refraktif değişiklikler, göz içi basınç artışı ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 74 hastanın 74 gözü retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya Etimesgut Devlet Hastanesi'ne başvuran SK'lı olgulardan Nd: YAG lazer kapsülotomi ile tedavi edilen hastalar dahil edildi. Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EIDGK), refraksiyon muayenesi, yarıklı lamba biyomikroskopi muayenesi, GIB ölçümü ve arka segment muayenesi dahil olmak üzere tüm ziyaretlerde tam bir göz muayenesi yapıldı. Kapsülotomi boyutu, skotopik pupil büyüklüğüne göre belirlendi. Skotopik pupil boyutu yarıklı lamba biyomikroskopi ile ölçüldü. Olgular kapsülotomi boyutuna göre <4 mm (grup 1) ve >4 mm (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması grup 1'de 73.9±9.3(aralık: 58-101) ve grup 2'de 75.2±7.9(aralık: 55-95) idi. Grup 1'de hastaların 19 erkek ve 20 hasta kadını; grup 2'de 17 erkek ve 18 hasta kadını. Ortalama yaş ve cinsiyetler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında başlangıç EIDGK, manifest refraksiyon sferik eşdeğeri(MRSE) ve GIB düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı fark yoktu. Kapsülotomi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmalarında her iki grupta da kapsülotomi sonrasında kapsülotomi öncesine göre MRSE anlamlı olarak düşük; EIDGK, 1.saat GIB değerleri anlamlı olarak yüksekti.(sırasıyla, p<0.001; p<0.001; p<0.001) Kapsülotomi öncesi ve sonrası sferik eşdeğerler arasındaki farklar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak hipermetropi yönüne doğru daha fazla kayma mevcuttu. Kapsülotomi öncesi GIB ve sonrası 1.saat GIB değerleri arasındaki farka bakıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak fazla artış vardı. **Sonuç:** Görsel kazanım açısından, geniş kapsülotomi yapılmasının 4 mm'den küçük kapsülotomiye göre herhangi bir avantajı bulunmamıştır. Ancak geniş kapsülotomi yapılan hastalarda komplikasyon görülme olasılığının arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Göz içi basıncı, Kapsül açıklık boyutu, Kapsül opasifikasyon, Lazerler, Refraksiyon.

Abstract

Background: Posterior capsular opacity (PCO) is the most common late complication of cataract surgery. Patients complain of decreased visual acuity, glare and sensitivity to light. Neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd: YAG) laser capsulotomy is the standard treatment for PCO. The most common complication of posterior capsulotomy is intraocular pressure (IOP) increase. Although this increase in IOP is temporary, a glaucomatous injury may occur if it is higher than 10 mmHg. The effect of the size of the capsulotomy on the refractive status is discussed. The aim of this study is to evaluate the relationship between visual prognosis, refractive changes, intraocular pressure increase and complications in terms of capsulotomy size.

Material and Methods: In this study, 74 eyes of 74 patients were evaluated retrospectively. Patients treated with Nd: YAG laser capsulotomy were included in the cases of PCO who applied to the Etimesgut State Hospital to study. All patients underwent a full ocular examination at all visits, including best corrected visual acuity (BCVA), refraction examination, slit lamp biomicroscopy examination, IOP measurement, and posterior segment examination. The size of the capsulotomy was determined according to the size of the scotopic pupil. The size of the scotopic pupil was measured by slit-lamp biomicroscopy. According to the size of the capsulotomy, 2 groups were divided into <4 mm (group 1) and >4 mm (group 2).

Results: The mean age of the patients was 73.9±9.3 (range: 58-101) in the group 1 and 75.2±7.9 (range: 55-95) in the group 2. In group 1, 19 of the patients were male and 20 were female; in group 2, 17 patients were male and 18 patients were female. There were 19 male and 20 female patients in group 1; 17 male and 18 female patients were in group 2. There was no significant difference between the two groups in terms of mean age and sex. There was no significant difference between the two groups when BCVA, manifest refraction spherical equivalent (MRSE) and IOP levels were evaluated. In the intra-group comparison pre and post-capsulotomy, MRSE was significantly lower in both groups post-capsulotomy than pre-capsulotomy, and the values of BCVA and 1st hour IOP were significantly higher in both groups post-capsulotomy than pre-capsulotomy. (p<0.001; p<0.001; p<0.001, respectively) Comparing the differences of spherical equivalents values between before and after capsulotomy, there was a significant shift toward hypermetropia in group 2 compared to group 1. When pre-capsulotomy and post-capsulotomy 1st hour intraocular pressure values were compared, group 2 showed significantly higher increment than group 1.

Conclusions: In terms of visual gain, large capsulotomy size has no advantage over capsulotomy less than 4 mm. However, the incidence of complications was observed to increase in patients who underwent capsulotomy larger than 4 mm.

Keywords: Capsule opacification, Intraocular pressure, Lasers, Refraction, Size of capsulotomy.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mehmed Uğur Işık

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göz Hastalıkları Polikliniği,
Ankara, Türkiye

Tel: +90 533 523 08 03

E-mail: mehmedugur@windowslive.com

Geliş tarihi / Received: 15.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Sekonder katarakt(SK) katarakt cerrahisinin en sık geç komplikasyonudur (1). Sekonder katarakt, katarakt ameliyatından sonra kapsüler kesede kalan lens epitel hücrelerinden kaynaklanır. Hücreler çoğalır, göç eder ve Elschnig incilerine dönüşerek kapsüler fibrozunu oluşturur (2). Hastalar görme keskinliğinde azalma, parlama ve ışığa duyarlılıktan şikayetçidir. Neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer kapsülotomi SK için standart tedavidir (3-5). Bu prosedür, arka kapsülün fotodestruksiyonunu sağlar ve böylece görsel eksenı temizler (6). Nd: YAG lazer kapsülotomi, SK için standart güvenli ve etkili tedavi olarak kabul edilmesine rağmen; göz içi basınç(GİB) artışı, retinal yırtık and dekolman, intraoküler lenste(İOL) desantralizasyon ve tilt, üveit, kistoid maküler ödem gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir(7-11).

Arka kapsülotominin en sık görülen komplikasyonu GİB artışıdır. Bu durumun sebebine dair trabeküler ağda debris birikmesi, pupiller blok, açılı kapanması gibi farklı teoriler mevcuttur (12-14). Göz içi basıncındaki bu artış geçici olmasına rağmen, 10 mmHg'dan yüksek ise glokomatöz hasara neden olabilir (7). Lazer işleminden sonra önemli basınç artışları ortaya çıktığı için, topikal %0,5 timolol maleat damla uygulamak önemlidir (15). Lazer kapsülotomi sonrası %0,2 brimonidin kullanımının da, GİB artışına karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (16).

Kapsülotomi büyüklüğünün refraktif durum üzerine etkisi tartışmalıdır. Her ne kadar kapsülotomi sonrasında refraktif değişkenler açısından kapsülotomi büyüklükleri arasında fark olmadığını belirtirse de (17, 18); büyük kapsülotomi boyutunun İOL'nin artmış posterior hareketi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (18, 19).

Bu çalışmadaki amaç kapsülotomi boyutuyla görsel prognoz, refraktif değişiklikler, göz içi basınç artışı ve komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya, komplike olmayan fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası arka kamara göz içi lens implantasyonu yapılan SK'lı 74 hastanın toplam 74 psödo-fakik gözü dahil edildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu çerçevesinde yapılmıştır. Çalışmaya Kasım 2017 ile Şubat 2018 tarihleri arasında Etimesgut Devlet Hastanesi'ne başvuran SK'lı olgulardan Nd: YAG lazer kapsülotomi ile tedavi edilen hastalar dahil edildi. Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), refraksiyon muayenesi, yarıklı lamba biyomikroskopi muayenesi, GİB ölçümü ve arka segment muayenesi dahil olmak üzere tüm ziyaretlerde tam bir göz muayenesi yapıldı. Arka segmentte patoloji bulunan ve EİDGK tam olmayan hastalara optik koherens tomografi(OKT) ile bakıldı. Manifest refraksiyon sferik eşdeğeri(MRSE); manifest refraksiyon sferik değeriyle silendirik değerin yarısı toplanarak hesaplandı. Kapsülotomi öncesinde, sonrası 1.saat ve 1.ayda GİB non kontakt to-

nometre ile 3'er defa ölçülerek, yapılan 3 ölçümün ortalaması alındı.

Kapsülotomi öncesinde pupilla dilatasyonu için %1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin; kapsülotomi sonrasında %0.15 brimonidin tartarat uygulandı. Tüm gözle dairesel patern tekniği ile lazer kapsülotomi yapıldı. İşlem sonrası 1.saatte GİB>5 mmHg (15) yükselen hastalar ertesi gün kontrole çağırılarak, GİB tekrar ölçüldü. Göz içi basınç yüksekliği devam eden hastalara brinzolamid+timolol kombinasyonlu topikal antiglokamatöz damla günde 2 defa olmak üzere 5 gün boyunca kullanmak üzere reçete edildi. Tüm hastalara florometolon %5 günde 4 defa 1 hafta boyunca kullanmak üzere reçete edildi.

Kapsülotomi boyutu, skotopik pupil büyüklüğüne göre belirlendi. Skotopik pupil boyutu yarıklı lamba biyomikroskopi ile ölçüldü. Olgular kapsülotomi boyutuna göre <4 mm (grup 1) ve >4 mm (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Gruplar; EİDGK, MRSE, GİB ve bu parametrelerin kapsülotomi öncesi ile sonrası arasındaki fark açısından karşılaştırıldı. Meydana gelen komplikasyonlar (GİB artışı, İOL dislokasyonu, Vitreomaküler çekinti) not edildi. Hastalarla işlem sonrası 1.ayda anket yapılarak vitreus uçuşma varlığı not edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Görme keskinliği (logMAR), manifest refraksiyon sferik eşdeğeri (MRSE) ve GİB, işlem öncesi ve sonrası düzeyler arasında karşılaştırıldı ve eşleştirilmiş t-testi ile analiz edildi. p<0.05 düzeyindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş grup 1'de 73,9±9,3 (58-101) ve grup 2'de 75,2±7,9 (55-95) idi. Katarakt ameliyatından sonra geçen süre grup 1'de ortalama 21,8±8 (10-39) ay, grup 2'de ortalama 20,4±9 (6-44) aydı (p: 0.374). Grup 1'de hastaların 19 erkek ve 20 hasta kadın; grup 2'de 17 erkek ve 18 hasta kadındı. Ortalama yaş ve cinsiyetler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p: 0.374, 0.990).

İki grup arasında başlangıç EİDGK, MRSE ve GİB düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı fark yoktu. (Tablo 1) Kapsülotomi boyutları karşılaştırıldığında grup 1'de ortalama 3.4±0.2 mm, grup2'de ise 4.6±0.3mm büyüklüğündeydi ve iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (p<0.001).

Kapsülotomi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmalarında her iki grupta da kapsülotomi sonrasında kapsülotomi öncesine göre MRSE anlamlı olarak düşük; EİDGK, 1.saat GİB değerleri anlamlı olarak yükseldi.(Tablo 1) Kapsülotomi öncesi GİB ve sonrası 1.ay GİB değerleri karşılaştırıldığında ise her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı.(Tablo 1) Gruplar arası karşılaştırmada ilk ve son EİDGK arasındaki fark açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Kapsülotomi öncesi ve sonrası sferik eşdeğerler arasındaki farklar karşılaştırıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak

hipermetropi yönüne doğru daha fazla kayma mevcuttu. (Tablo 2)

Grup 1'de gözlerin %5,1'inde ve grup 2'de %22,9'unda GİB artışı mevcuttu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p:0.040$). Kapsülotomi öncesi GİB ve sonrası 1.saat GİB değerleri arasındaki farka bakıldığında grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak fazla artış vardı. (Tablo 2)

Ek olarak grup 2'de bir gözde arka vitreus dekolmanını takiben dirençli vitreomaküler çekinti oldu. Grup 2'deki diğer bir gözde ise işlem sonrası 1.saatte yapılan biyomikroskopi muayenesinde göz içi lensin ön kamaraya doğru kısmen yer değiştirdiği ve göz içi basıncının arttığı görüldü. Hastaya brinzolamid+timolol kombinasyonu içeren topikal antiglokomatöz reçete edilerek ertesini gün kontrole çağırıldı. Birinci gün yapılan kontrolde İOL'nin normal pozisyonuna döndüğü izlendi. Uçuşmalar hastaların grup 1'de %12.8'si, grup 2'de %25.7'sinde mevcuttu ancak gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p: 0.234$).

Tablo 1. Yag Lazer Kapsülotomi öncesi ve sonrası değerlerinin grup içi ve gruplar arasındaki karşılaştırmaları

	Grup 1	Grup 2	p değeri
İşlem Öncesi EİDGK	0,3±0,2	0,4±0,2	0,179
İşlem Sonrası 1,ay EİDGK	0,9±0,2	0,9±0,2	0,441
p değeri	<0,001**	<0,001**	
İşlem Öncesi MRSE	-1,1±0,8	-1,3±0,8	0,508
İşlem Sonrası 1,ay MRSE	-0,9±0,8	-0,9±0,8	0,723
p değeri	<0,001**	<0,001**	
İşlem Öncesi GİB	14,5±2,2	14,3±1,8	0,934
İşlem Sonrası 1,saat GİB	16,4±2,4 ^a	18±3,5 ^a	0,011
İşlem Sonrası 1,ay GİB	14,9±2,1 ^b	14,9±1,7 ^b	0,696
p değeri	<0,001***	<0,001***	

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, MRSE: Manifest refraksiyon sferik eşdeğeri

*: Mann Whitney U testi

** : Wilcoxon signed rank testi

***: Friedmann testi

a: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon rank testinde işlem öncesi GİB değerinden anlamlı olarak farklıdır

b: Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon rank testinde işlem sonrası 1.saat GİB değerinden anlamlı olarak farklıdır

Tartışma

Sekonder katarakt insidansı katarakt cerrahisi sonrası iki yılda % 20,7 ve 5 yılda % 28,5 olarak bildirilmiştir (20). Nd: YAG lazer kapsülotomi hızlı ve noninvaziv bir işlem olup, kısa zamanda sonuç verir. Bu çalışma da dahil bazı yeni çalışmalarda, kapsülotomi büyüklüğünün postkapsülotomi komplikasyonları üzerindeki etkileri gözlenmiştir (18, 21).

Findl ve ark., daha büyük kapsülotomi açıklıklarının daha fazla geriye doğru harekete neden olduğunu ve bu komplikasyondan kaçınmak için küçük açıklık yapılmasının önermişlerdir ancak, bu durumun refraksiyon üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını da belirtmişlerdir (19). Anlamlı bir refraktif değişiklik olmadığını bildiren başka yayınlar da mevcuttur (22, 23). Buna karşın, Yılmaz ve ark. yaptıkları ça-

alışmada, hem küçük hem de büyük kapsülotomi gruplarında hipermetropik bir kayma tespit etmişlerdir. Büyük kapsülotomi grubundaki hipermetropik kaymanın, küçük kapsülotomi grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18). Akmaç ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, ilk haftada hem küçük hem de büyük kapsülotomi gruplarında hipermetropik bir kayma olduğunu ve iki grup arasında fark olmadığını raporlamışlardır. Fakat bir ayın sonunda SE'nin kapsülotomi öncesi seviyelere düştüğünü gözlemlemişlerdir (24). Karahan ve ark.'nın yakın zamanda bildirdikleri çalışmada, daha küçük kapsülotomi boyutları olan hastalarla karşılaştırıldığında, kapsülotomi boyutu 3,9 mm'den büyük olan hastalarda hipermetropik kaymanın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hipermetropik kaymanın, büyük kapsülotomi grubunda 4 haftaya kadar devam ettiğini bildirmişlerdir (21). Zaidi ve ark., Nd: YAG lazer kapsülotomiden sonra özellikle 1 hafta içinde önemli olan hipermetrik kayma kaydetmişlerdir (25). Bu çalışmada da önceki çalışmalarla uyumlu olarak daha geniş kapsülotomi yapılanlarda daha belirgin olmak üzere, özellikle kapsülotomi sonrası 1.ay MRSE değerlerinde anlamlı olarak hipermetropiye kaymanın olduğu tespit edilmiştir.

Arka kapsülotominin en sık görülen komplikasyonu GİB artışıdır. Göz içi basınç artışıyla kapsülotomi boyutu arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar daha önce bildirilmiştir (21). Uchainiya ve ark. kapsülotomiden sonra, özellikle 1-3 saat arasında, geçici bir GİB yükselmesinin ve 24 saat içinde taban çizgisine geri döndüğü sonucuna varmışlardır (7). Yine aynı çalışmada, bu basınç artışının lazer tedavisinden bir saat önce profilaktik %0,5 timolol kullanılarak kontrol edilebileceği, yani GİB artışını önlemek için kullanılabilirliği bildirilmiştir (7). Her ne kadar profilaktik tedavi ile hastaların sadece %0,6'sında GİB artışı olduğunu rapor eden çalışmalar olsa da (26); çeşitli çalışmalarda hastaların %15 ila %30'unda artmış GİB bildirilmiştir (27, 28). Bizim çalışmamızda ise verilen profilaktik antiglokomatöz tedaviye rağmen gözlerin %13,5'inde GİB artışı meydana geldi. Daha geniş kapsülotomi yapılan gözlerde GİB artışı küçük kapsülotomili gözlerle göre anlamlı olarak fazlaydı. Literatürde daha fazla enerji kullanılarak yapılan kapsülotomilerde ya da daha geniş yapılan kapsülotomilerde GİB artışının daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da büyük kapsülotomi grubunda daha fazla kapsül parçacıklarının salınmasıyla açıklanabilir (15, 18, 21).

Nd: YAG lazer kapsülotominin güvenli ve etkili olduğu bulunmasına rağmen, prosedürün İOL pozisyonunu etkileme potansiyeli vardır. Bu konuyla ilgili daha önce farklı gözlemler bildirilmiştir. Zaidi ve ark. arka kapsülotomiden sonra İOL'nin öne doğru yer değiştirebildiğini daha önce bildirmişlerdir (25). Buna karşılık, Findl ve ark. İOL'nin arka kapsülotomi sonrası arkaya doğru da yer değiştirdiğini raporlamışlardır. Findl ve ark. arka kapsülotominin yatay ve dikey meridyende İOL'nin eğimini azalttığını, ancak desantrasyona etki etmediğini saptamışlardır (19). Çalışmamızda ise

geniş kapsülötomisi yapılan bir hastada İOL'nin öne doğru geçici olarak belirgin yer değiştirdiği gözlenmiştir. Kapsülötomisi açıklığını oluştururken farklı teknikler kullanılmaktadır. Dairesel patern ile yapılan kapsülötomide, İOL'nin görsel eksenine yakın herhangi bir hasarı önlenemez (29). İlave olarak daha geniş kapsülötomisi açıklığı yapılmasının, kontrast duyarlılığını artırması ve glare'ı azaltmada daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (30). Ayrıca bu tekniğin, görsel eksen etrafındaki serbest yüzen parçalardan kaynaklanan vitreus uçuşmalarının önlenmesinde de etkili olduğu bildirilmiştir (29). Fakat Vella ve ark. dairesele YAG lazer uygulamasını takiben kalıcı uçuşmaların olduğu bir olgu bildirmişlerdir (31). Kara ve ark. yaptıkları çalışmada dairesele kapsülötomisi yapılanlarda 1.ayda hastalardaki uçuşma şikâyeti oranının %30 olduğunu; çapraz patern tekniği ile kapsülötomisi yapılanlarda hastaların hiçbirinde 1.ayda uçuşma şikâyeti olmadığını rapor etmişlerdir (32). Çalışmamızda ise dairesele patern tekniğiyle geniş kapsülötomisi yapılanlarda uçuşma şikâyetleri daha fazlaydı ve kapsülötomisi sonrası 1.ayda hastaların %25,7'sinde uçuşma şikâyetleri mevcuttu ancak hastaların hiçbirinde İOL'de görsel eksen üzerinde hasar meydana gelmedi.

Tablo 2. Yag Lazer Kapsülötomisi sonrası ve öncesi değerleri arasındaki değişimlerin gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup 1	Grup2	p değeri
EİDGK	0,57±0,15	0,53±0,21	0,631
MRSE	0,23±0,14	0,37±0,13	<0,001
İşlem Sonrası 1,saat-İşlem Öncesi GİB	1,87±1,42	3,69±3,01	<0,001
İşlem Sonrası 1,ay-İşlem Öncesi GİB	0,38±0,67	0,51±0,92	0,568
İşlem Sonrası 1,ay-İşlem Sonrası 1,saat GİB	-1,49±1,21	-3,17±2,85	<0,001

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB: Göz içi basıncı, MRSE: Manifest refraksiyon sferik eşdeğeri

Sonuçlar

Görsel kazanım açısından, geniş kapsülötomisi yapılmasının 4 mm'den küçük kapsülötomisi göre herhangi bir avantajı bulunmamıştır. Ancak geniş kapsülötomisi yapılan hastalarda GİB artışına bağlı komplikasyon görülme ihtimalinin gözlenmiştir. Bu nedenle ek göz içi hastalığı olmayan bireylerde 3 mm ile 4 mm arasındaki büyüklükte kapsülötomisi açıklığı oluşturmak, oluşabilecek komplikasyonları minimuma indirmek açısından daha faydalı olabilir.

Kaynaklar


1. Wormstone IM. Posterior capsule opacification: A cell biological perspective. *Exp Eye Res.* 2002;74(3):337-347.
2. Bhargava R, Kumar P, Sharma SK, Kaur A. A randomized controlled trial of peeling and aspiration of Elschnig pearls and neodymium: yttrium-aluminium-garnet laser capsulotomy. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(3):590-596.
3. Aron-Rosa D, Aron JJ, Griesemann M, Thyzel R. Use of the neodymium-yag laser to open the posterior capsule after lens implant

4. Fankhauser F, Roussel P, Steffen J, Van Der Zypen E, Chrenkova A. Clinical studies on the efficiency of high power laser radiation upon some structures of the anterior segment of the eye. *Int Ophthalmol.* 1981;3(3):129-139.
5. Murrill CA, Stanfield DL, Van Brocklin MD. Capsulotomy. *Optom Clin.* 1995;4(4):69-83.
6. Vasavada AR, Praveen MR. Posterior Capsule Opacification After Phacoemulsification. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2014;3(4):235-240.
7. Uchaineriya A, Thakur S, Kujur R, Garg R. International Journal Of Scientific Research Study Of Nd: YAG Laser Posterior Capsulotomy And Its Effect On Intra Ocular Pressure. 2018;(5):26-29.
8. Wesolosky JD, Tennant M, Rudnisky CJ. Rate of retinal tear and detachment after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(7):923-928.
9. Uzel MM, Ozates S, Koc M, Taslipinar Uzel AG, Yılmazbaş P. Decentration and Tilt of Intraocular Lens after Posterior Capsulotomy. *Semin Ophthalmol.* 2018:1-6.
10. Chambless WS. Neodymium:YAG laser posterior capsulotomy results and complications. *Am Intra-Ocular Implant Soc J.* 1985;11(1):31-32.
11. Steinert RF, Puliafito CA, Kumar SR, Dudak SD, Patel S. Cystoid Macular Edema, Retinal Detachment, and Glaucoma after Nd:YAG Laser Posterior Capsulotomy. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(4):373-380.
12. MC K, DR S, HL L. Intraocular pressure and the corneal endothelium after neodymium-yag laser posterior capsulotomy: Relative effects of aphakia and pseudophakia. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(4):511-514.
13. Parker WT, Clorfeine GS, Stocklin RD. Marked intraocular pressure rise following Nd:YAG laser capsulotomy. *Ophthalmic Surg.* 1984;15(2):103-104.
14. Macewen CJ, Dutton GN, Holding D. Angle closure following neodymium-YAG(Nd YAG) laser capsulotomy in the aphakic eye. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(10):795-796.
15. Pinipe SD, Varanasi SS. a Clinical Study of Visual Outcome and IOP Changes Following Yag capsulotomy in Postoperative Cataract Patients. *J Evid Based Med Healthc.* 2017;4(94):5858-5861.
16. Harish A, Chief R, Hampton E, Care P. Nd - YAG Laser Capsulotomy. 2016;68(2):2015-2017.
17. Chua CN, Gibson A, Kazakos DC. Refractive changes following Nd:YAG capsulotomy. *Eye.* 2001;15(3):304.
18. Yılmaz S, Ozdil MA, Bozkir N, Maden A. The effect of Nd: YAG laser capsulotomy size on refraction and visual acuity. *J Refract Surg.* 2006;22(7):719.
19. Findl O, Drexler W, Menapace R, et al. Changes in intraocular lens position after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(5):659-662.
20. Nakazawa M, Ohtsuki K. Apparent Accommodation in Pseudophakic Eyes after Implantation of Posterior Chamber Intraocular Lenses. *Am J Ophthalmol.* 1983;96(4):435-438.
21. Karahan E, Er D, Kaynak S. An Overview of Nd:YAG Laser Capsulotomy. *Med hypothesis, Discov Innov Ophthalmol.* 2014;3(2):45-50.
22. Hu CY, Woung LC, Wang MC, Jian JH. Influence of laser posterior capsulotomy on anterior chamber depth, refraction, and intraocular pressure. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1183-1189.
23. Thornval P, Naeser K. Refraction and anterior chamber depth before and after neodymium:YAG laser treatment for posterior capsule opacification in pseudophakic eyes: A prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 1995;21(4):457-460.
24. Akmaz B, Cakir A, Bayat A, Karadas A. The effect of posterior capsulotomy size on refraction and anterior chamber parameters following Nd:YAG laser treatment. *Med Sci | Int Med J.* 2018:1.

25. M Z, SN A. Effect of Nd: YAG laser posterior capsulotomy on anterior chamber depth, intraocular pressure and refractive status. *Asian J Ophthalmol.* 2003;5:2-5.
26. Keates RH, Steinert RF, Puliafito CA, Maxwell SK. Long-term follow-up of Nd:YAG laser posterior capsulotomy. *Am Intra-Ocular Implant Soc J.* 1984;10(2):164-168.
27. Antunes A, Minello P, Augusto P, Mello DA. Efficacy of topic ocular hipotensive agents after posterior capsulotomy. 2008;71(5):706-710.
28. Lin J-C, Katz LJ, Spaeth GL, Klančnik JM. IOP Control after Nd:YAG Laser Posterior Capsulotomy in Eyes with Glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:337-339.
29. Min JK, An JH, Yim JH. A new technique for Nd: YAG laser posterior capsulotomy. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(2):345.
30. Hayashi K, Nakao F, Hayashi H. Influence of size of neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser posterior capsulotomy on visual function. *Eye.* 2010;24:101-106.
31. Vella M, Wickremasinghe S, Gupta N, Andreou P, Sinha A. YAG laser capsulotomy, an unusual complication. *Eye.* 2004;18:193-194.
32. Kara N, Evcimen Y, Kirik F, Agachan A, Yigit FU. Comparison of two laser capsulotomy techniques: Cruciate versus circular. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(3):151-155.

Miyokardiyal köprülenme ve miyokardiyal repolarizasyon ilişkisi

The relationship between myocardial bridges and myocardial repolarization

Mustafa B. TAŞCANOV¹  Fatih GÜNGÖREN¹, M. Emre ERKUŞ¹¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Koroner arterlerde görülen Musküler köprü (MK) iyi huylu bir durum olarak bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkisinin olduğu belirtilmektedir. Bu olumsuz olayların meydana gelmesinde koroner iskemi gibi bazı durumlar suçlansa da, miyokardiyal elektriksel iletimdeki olumsuzlukların da buna katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu çalışma da kalbin elektriksel aktivitesini gösteren elektrokardiyografi parametreleri ile musküler köprü arasındaki ilişki incelenmiştir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya MK olan 36 hasta (26 erkek, yaş ortalaması 56 yıl) ve normal koroner arteri olan MK olmayan 36 kişi (30 erkek, yaş ortalaması 51 yıl) kontrol grubu olarak alınmıştır. İstirahat halinde yatar pozisyonda 12 kanallı elektrokardiyografi (EKG) çekilerek QT intervalı, QT corrected (QTc), Tp-Te intervalı, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc ölçümleri yapılmıştır. Bu parametreler, gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: MK ve kontrol grubu arasında klinik ve bazal demografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, MK grubunda QT intervalı, QTc, Tp-Te intervalı, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc anlamlı olarak yüksekti. (Sırasıyla 360 ± 1.9 'e karşı 355 ± 2.3 , $p < 0.001$; 428.1 ± 1.6 'e karşı 417.3 ± 1.4 , $p < 0.001$; 83.3 ± 1.4 'e karşı 72.1 ± 1.3 , $p < 0.001$; 0.24 ± 0.005 'e karşı 0.2 ± 0.004 , $p < 0.001$; 0.2 ± 0.003 'e karşı 0.17 ± 0.003 , $p < 0.001$). Tp-e intervalinin bağımsız prediktörlerini belirlemek amacıyla multivariate analiz yapıldı. MB uzunluğu Tp-Te intervalinin bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı. ($\beta = 0.530$, $p = 0.005$)

Sonuç: MK uzunluğu, Tp-Te intervalinin bağımsız bir ön gördürücüsüdür.

Anahtar Kelimeler: Miyokardiyal köprülenme, Tp-Te interval, Miyokardiyal köprü uzunluğu.

Abstract

Background: Although the muscular bridge (MB) which seen in the coronary arteries is known to be a benign condition, it is reported to be associated with adverse cardiac events in some studies. Although some condition such as coronary ischemia have been blamed in the occurrence of these adverse events, it is thought that the negative effects of myocardial electrical conduction will contribute to this situation. In this study, the relationship between electrocardiography parameters that demonstrate the electrical activity of the heart and the muscular bridge was investigated.

Material and Methods: This study included 36 patients (26 males, mean age 56 years) who were diagnosed with MB and 36 patients with normal coronary artery (30 male, mean age 51 years). 12-lead electrocardiography (ECG) was performed in supine position and QT interval, QT corrected (QTc), Tp-Te interval, Tp-Te/QT and Tp-Te/QTc measurements were performed. These parameters were compared between groups.

Results: There were no significant differences between MB group and control group in terms of clinical and baseline demographic characteristics. However, QT interval, QTc, Tp-Te interval, Tp-Te / QT and Tp-Te / QTc were significantly higher in the MB group. (360 ± 1.9 vs 355 ± 2.3 , $p < 0.001$; 428.1 ± 1.6 vs 417.3 ± 1.4 , $p < 0.001$; 83.3 ± 1.4 vs 72.1 ± 1.3 , $p < 0.001$; 0.24 ± 0.005 vs 0.2 ± 0.004 , $p < 0.001$; 0.2 ± 0.003 vs 0.17 ± 0.003 , $p < 0.001$). Multivariate analysis was performed to determine the independent predictors of the Tp-e interval. The length of MB was detected as an independent predictor of Tp-Te interval. ($\beta = 0.530$, $p = 0.005$)

Conclusion: Length of MB is an independent predictor of Tp-Te interval.

Keywords: Myocardial bridge, Tp-Te interval, Bridge length.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mustafa B. Taşcanov

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Osmanbey
Kampüsü, Şanlıurfa/Türkiye

Tel: +90 414 344 44 44 (5490)

Fax: +90 414 344 44 44

E-mail: drbegenc@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Koroner arterin bir bölümünün miyokard içinde seyretmesi, miyokardiyal köprü (MK) olarak adlandırılmaktadır. MK, en sık sol ön inen koroner arterde görülmektedir (% 70-98) (1). MK insidansı, anjiyografik çalışmalarda %1,5-16 olarak bildirilmesine rağmen otopsi çalışmalarında % 80'e kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (2, 3). MK iyi huylu olarak bilinmesine karşın akut koroner sendrom (4), koroner vazospazm (5), miyokardiyal iskemi (6), hasta sinüs sendromu, atriyo-ventriküler blok (7), ventriküler taşikardi (8) ve ani kardiyak ölüm (9) gibi istenmeyen kardiyak olaylar bildirilmiştir. Bildirilen vakalardaki kardiyak olayların, MK'nin koroner kan akımı üzerindeki etkisi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. MK'de bozulmuş miyokardiyal kan akımı, ventriküler repolarizasyon sırasında elektriksel anormallikler ortaya çıkararak ölümcül kardiyak aritmilere neden olabilir.

Miyokardiyal repolarizasyon, elektrokardiyografide (EKG) QT intervali düzeltilmiş QT intervali (QTc), QT dispersiyonu ve transmural repolarizasyon dispersiyonu kullanılarak değerlendirilebilir. T dalgasının zirve yaptığı noktadan T dalgasının sonuna kadar geçen süre olarak adlandırılan Tp-Te aralığı, ventriküler repolarizasyonun transmural dağılım indeksi olarak kabul edilir (10). Tp-Te / QT ve Tp-Te / QTc oranları, ventriküler aritmilerinin prediktörleri olarak kullanılabilir (11). Artan Tp-Te intervali ventriküler taşiaritmiler ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (12). Bu çalışmadaki amacımız, MK ile miyokardiyal repolarizasyonun EKG bulguları arasındaki ilişkiyi incelemektir

Materyal ve Metod

2015 Ocak -2018 Eylül tarihleri arasında, kliniğimize tanısız koroner anjiyografi (KAG) için başvuran hastalar değerlendirildi. Koroner anjiyografide, koroner arterde %70'nin üzerinde darlık oluşturan izole MK bulunan 36 hasta ve koroner arterleri normal olan 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kardiyomiyopati, kapak hastalığı, anormal tiroid fonksiyon testi, koroner arter hastalığı (KAH), akut koroner sendrom, kronik enfeksiyon, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, anormal EKG'si olan pacemaker implantasyon öyküsü olan antiaritmik ve antideprasan ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara Judkins teknikniği ve femoral yaklaşımla koroner anjiyografi yapıldı. Görüntüler, 15 kare/saniye hızında bir dijital anjiyografik sistemde (Phillips Multidiagnostic IV Hollanda) kaydedildi. Kontrast madde olarak Iopromide (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Koroner arterlerin kantitatif ölçümleri, dijital anjiyografik sistemde yapıldı (Phillips Multidiagnostic IV Hollanda).

Elektrokardiyografi ve Ventriküler Repolarizasyon Parametrelerinin Hesaplanması

Yatar pozisyonda 10 dakikalık bir istirahat periyodundan sonra, tüm hastalara 50 mm/saniye ve 2 mV/cm hızında 12 kanallı EKG çekildi. (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya). EKG ölçümleri, hasta verilerinden habersiz iki kardiyolog tarafından yapıldı. Analizdeki hataları azaltmak için elektronik pergel kullanıldı. QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcı ve T dalgasının sonu arasındaki mesafe ölçülerek bulundu. QTc, Bazett'in kalp hızına göre ayarlanan formülüne göre hesaplanmıştır (13). T dalgasının tepesi ile sonu arasındaki mesafe, Tp-Te aralığı olarak tanımlandı (10) (Şekil-1). Daha sonra Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranları hesaplandı.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik incelemeler, sol yan dekübit pozisyonda iken, Vivid 5 ultrason görüntüleme sistemi (GE Medical Systems, USA) ile yapıldı. Ortalama 3 vuruş analiz edildi ve ekokardiyografide 1 derivasyonlu EKG sürekli olarak kaydedildi. M-mod ölçümleri ve konvansiyonel Doppler ekokardiyografi muayeneleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği standartlarına göre gerçekleştirildi (14).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS yazılım paketi (versiyon 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma veya median (interquartilerange 25-75) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, Student t testi ile; normal dağılıma uyumayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Tp-e aralığının bağımsız öngördürücülerini belirlemek için lineer regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya en az %70 darlık oluşturan MK olan 36 hasta (26 erkek, yaş ortalaması 56 yıl) ve kontrol grubu olarak da MK olmayan normal koroner arteri olan 36 kişi (30 erkek, yaş ortalaması 51 yıl) dahil edildi. MK ve kontrol grubunun genel özellikleri, Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında temel laboratuvar ve klinik özellikler ile konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1).

MK grubunda, MK'nin ortalama uzunluğu 17.3 ± 3.7 mm olarak bulundu. Grupların elektrokardiyografik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MK grubunda QT, QTc, Tp-Te intervali, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla 360 ± 1.9 'e karşın 355 ± 2.3 , $p < 0.001$; 428.1 ± 1.6 'e karşın 417.3 ± 1.4 , $p < 0.001$; 83.3 ± 1.4 'e karşın 72.1 ± 1.3 , $p < 0.001$; 0.24 ± 0.005 'e karşın 0.2 ± 0.004 , $p < 0.001$; 0.2 ± 0.003 'e karşın 0.17 ± 0.003 $p < 0.001$).

Tp-Te intervalinin bağımsız belirleyicisini değerlendirmek için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapıldı. Lineer regresyon analizinde, MK'nün uzunluğu Tp-Te intervalinin

tek bağımsız öngördürücü olarak bulundu ($\beta = 0.530$, $p = 0.005$) (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların klinik, demografik ve laboratuvar verileri

		MK grup (n=36)	Kontrol grup (n=36)	P değeri
Yaş(yıl)		56(52-63)	51(44-61)	AD
Cinsiyet(n/%)	Kadın	10(27,8)	6(16,2)	AD
	Erkek	26(72,2)	30(83,3)	AD
Kan Basıncı	Sistolik	110±13	115±14	AD
	Diyastolik	72±11	68±10	AD
Nabız		71±12	76±14	AD
Vücut kitleindexi(Kg/m ²)		26±3,9	27±3,1	AD
Diyabet(n/%)		3(8,3)	9(25)	AD
Hipertansiyon(n/%)		13(36)	17(47)	AD
Lipidemi (n/%)		2(5,6)	10(27,8)	AD
Sigara(n/%)		25(69)	21(58)	AD
Glukoz (mg/dl)		87±4,9	93±6,26	AD
Total kolesterol (mg/dl)		189(169-213)	180(165-209)	AD
Trigliserid (mg/dl)		130.5±63	118±48	AD
Yüksek dansiteli kolesterol (mg/dl)		38(33-50)	43(38-49)	AD
Düşük dansiteli kolesterol (mg/dl)		110(89-119)	107(93-123)	AD
Hemoglobin(gr/l)		14±1,6	14,2±1,5	AD
Beyaz küre		10,2±2,9	9,5±3,4	AD
Pletolet		250±71,9	246±68,4	AD
Sodyum (mmol/l)		137±2,3	138±2,9	AD
Potasyum (mmol/l)		4±0,6	4,04±0,65	AD
Kreatinin (mg/dl)		0,8±0,3	0,94±0,2	
Sol ventrikül ereksiyon fraksiyon(%)		57,9±2,1	58,3±2	AD
Sol ventrikülendiastolik çap (mm)		50.3±3.8	50.1±2.1	AD
Sol ventrikülendsistolik çap (mm)		35.2±2.6	36.2±2.2	AD
İnter ventriküler septum kalınlığı (mm)		7.8±1.3	7.7±1.4	AD
Posterior duvar kalınlığı(mm)		7.6±1.6	7.9±1.5	AD
Sol atriyum çapı (mm)		32.9±3.6	33.3±3.3	AD
MK'in uzunluğu(mm)		17.28±3.8		AD

Tartışma

Çalışmamızda miyokardiyal köprülenmenin olduğu hastalarda QT, QTc, Tp-Te intervali, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak, regresyon analizinde diğer geleneksel miyokardiyal repolarizasyon parametrelerinden farklı olarak sadece Tp-Te intervalinin MK uzunluğu ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu bulduk. Bulgularımız,

MK bulunan hastalarda miyokardiyal repolarizasyonun bozulmuş olduğunu ve bu durumun yüzey EKG'de kolaylıkla saptanabileceğini göstermektedir.

Miyokardiyal M hücrelerinde aksiyon potansiyeli (AP) süresi, diğer miyokardiyal hücrelerden daha uzun olup repolarizasyon ilk olarak epikardiyal hücrelerde tamamlanır. Epikardiyal AP'nin sonu, T dalgasının zirvesini gösterirken midmyokardiyal AP'nin sonu, T dalgasının sonunu gösterir.

Bu nedenle, Tp-Te aralığının repolarizasyonun transmural dağılımını gösterdiği önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (16).

Tablo 2. Musküler brüdge ve kontrol grubu hastalarının elektrokaryokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	MK grup n=36	Kontrol grup n=36	P değeri
QT interval(ms)	360±1,9	355±2,3	<0,001
QTc (ms)	428,1±1,6	417,3±1,4	<0,001
TpTeinterval(ms)	83,3±1,4	72,1±1,3	<0,001
TpTe/QT (ms)	0,24±0,005	0,2±0,004	<0,001
TpTe/QTc(ms)	0,2±0,003	0,17±0,003	<0,001

Egzersiz ve duygusal stres sonrası kalp hızında ve kalbin kasılmasındaki artış, miyokardın oksijen ihtiyacının artmasına yol açar. Bu koşullar MK'lü hastalarda iskemi tetikleyebilir. Aksan ve ark.'ları MK'lü hastalarda egzersiz sonrası Tp-Te aralığında ve Tp-Te/QT oranlarında anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir (15). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, MK bulunan hastalarda QT, QTc, Tp-Te, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc süresinin anlamlı bir şekilde ertitildiği tespit edilmiştir. İlgenli ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada ise, daha uzun Tp-Te intervali ile ventriküler aritmiler arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (17). Bu bulgular, MK bulunan hastalardaki artmış istenmeyen kardiyak olayların esas nedeninin miyokardiyal repolarizasyon kusuru olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, çalışmamızda miyokardiyal repolarizasyon parametreleri içerisinde sadece Tp-Te aralığının MK uzunluğunu bağımsız bir şekilde öngörmesi, MK hastalarında Tp-Te aralığının diğer geleneksel repolarizasyon parametrelerine (QT ve QTc süresi) göre daha yüksek bir tanısal değere sahip olduğunu desteklemektedir. Ancak, daha net veriler elde edebilmek ve mekanizmanın daha net aydınlatılabilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. MK'lü hastalarda iskeminin bir başka muhtemel mekanizması da koroner vazospazmdir. Yapılan çalışmalarda, MK'nün proksimal segmentinde koroner vazospazmın mevcut olduğu gösterilmiştir. Proksimal segmentteki bu vazospazmın nedeni, Endotelin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim, endotelyal nitrik oksit sentaz gibi vazoaaktif ajanların proksimal kısımda köprülü segmente göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasından kaynaklanmaktadır (18, 19). Ek olarak ani ölüm sonrası yapılan bazı histopatolojik çalışmalarda, köprülü segmentte miyokardiyal fibrozis ve interstisyel ödem bulunduğu ortaya konulmuştur. Meydana gelen miyokardiyal fibrozisin ise MK hastalarında artmış aritmik olaylarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (20). MK bulunan segmentin uzunluğu arttıkça, miyokardiyal

fibrozisin miktarı da artmaktadır. Artan fibrozis, miyokardın homojenitesini bozar ve repolarizasyon bozukluğuna yol açar. Çalışmamızda Tp-Te intervali ile MK uzunluğu arasında saptanan bağımsız ilişki de literatürdeki mevcut bulguları desteklemektedir. Bu nedenle, MK bulunan ve özellikle de MK uzunluğu fazla olan hastalar, aritmik olaylar açısından uzun dönemde yakın takip gerektirebilir.

Tablo 3. Tp-T aralığının bağımsız ön gördürücülüğünü gösteren çok değişken lineer regresyon analizi

	Standartlanmamış katsayılar		Standartlanmış katsayılar		
	B	SE	b	t	p
MK'nin uzunluğu (mm)	0.201	0.067	0.530	3.018	0.005

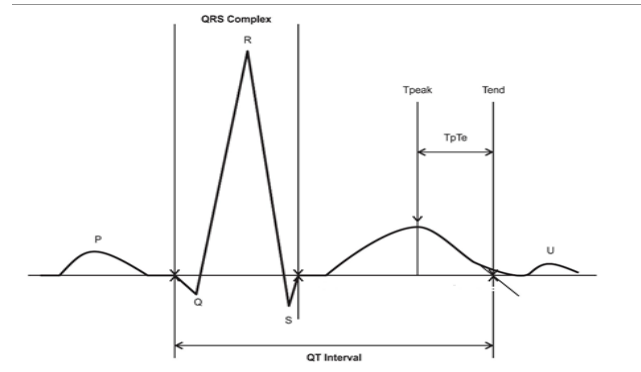
B: Standartlanmamış regression katsayısı;

SE: Standard hata;

β : Standartlanmış β katsayısı,

MK: muscular köprü.

Dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diabetes mellitus, ejeksiyon fraksiyonu ve MK'nin uzunluğu



Şekil 1. Yüzeysel EKG'sinde ölçülen ventriküler repolarizasyon parametrelerini gösteren diyagram.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın temel sınırlılığı tek merkezli, kesitsel çalışma ve hasta sayısının görece az olmasıdır. Daha geniş bir çalışma grubunda daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Ek olarak, Tp-Te intervalinin ventriküler aritmi insidansı ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Hastaları uzun dönem Holter EKG ile takip etmek çalışmaya ek katkı sağlayabilirdi. Fonksiyonel iskemi altında ventriküler repolarizasyon parametrelerinin değerlendirilememesi çalışmamızdaki diğer kısıtlılıklardandır. Bu nedenle, bu hasta grubunda Tp-Te intervali ve Tp-Te / QT ve Tp-Te / QTc oranlarındaki artışın prognostik rolü net olarak değerlendirilememiştir. MK ve miyokardiyal repolarizasyon arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatılmak için, geniş çaplı ve uzun takiplerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

MK hastalarında QT, QTc, Tp-Te intervali, Tp-Te / QT ve Tp-Te / QTc oranları anlamlı olarak artar. Ancak, MK uzunluğunu öngördürmede Tp-Te aralığı diğer geleneksel repolarizasyon parametrelerine göre yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Bu parametrelerin artmış ventriküler artimiler ile ilişkili olması nedeniyle, koroner anjiyografide MK saptanan hastalar aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi ölümcül komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidirler.

Kaynaklar

1. Çiçek D, Kalay N, Müderrisoğlu H. Incidence, clinical characteristics, and 4-year follow-up of patients with isolated myocardial bridge: a retrospective, single-center, epidemiologic, coronary arteriographic follow-up study in southern Turkey. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2011;12(1):25-8.
2. Möhlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation*. 2002;106(20):2616-22.
3. Alegria JR, Herrmann J, Holmes Jr DR, et al. Myocardial bridging. *European heart journal*. 2005;26(12):1159-68.
4. Aytan P, Ulusal G, Yenigun EC, et al. Muscular bridge causing non-ST-segment elevation myocardial infarction/ST-elevasyonsuz miyokard infarktüsüne neden olan miyokardiyal köprüleme. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2006;6(4):374-6.
5. Berry JF, von Mering GO, Schmalfuss C, et al. Systolic compression of the left anterior descending coronary artery: a case series, review of the literature, and therapeutic options including stenting. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2002;56(1):58-63.
6. Akçevin A, Türkoğlu H, Bayer V, et al. Myocardial Bridging Over Left Anterior Descending Coronary Artery Surgical Therapy and Results. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 6(2):125-9.
7. Erdogan HI, Gul EE, Gok H. Relationship between myocardial bridges and arrhythmic complications. *The Journal of invasive cardiology*. 2012;24(11):E300-2.
8. Feld H, Guadanino V, Hollander G, et al. Exercise-induced ventricular tachycardia in association with a myocardial bridge. *Chest*. 1991;99(5):1295-6.
9. Cutler D, Wallace JM. Myocardial bridging in a young patient with sudden death. *Clinical cardiology*. 1997;20(6):581-3.
10. Kors JA, van Eck HJR, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):575-80.
11. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology*. 2008;41(6):567-74.
12. Eriksen G, Liestol K, Gullestad L, et al. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012;17(2):85-94.
13. Day CP, McComb JM, Campbell R. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart*. 1990;63(6):342-4.
14. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2002;15(2):167-84.
15. Aksan G, Nar G, İnci S, et al. Exercise-induced repolarization changes in patients with isolated myocardial bridging. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:2116.
16. Tenekecioglu E, Karaagac K, Yontar OC, et al. Evaluation of Tp-Te Interval and Tp-Te/QT ratio in patients with coronary slow flow. *The Eurasian journal of medicine*. 2015;47(2):104.
17. Kılıçaslan F. The effects of cigarette smoking on the Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio. 2015.
18. Ciampricotti R, El Gamal M. Vasospastic coronary occlusion associated with a myocardial bridge. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1988;14(2):118-20.
19. Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization. *The Journal of pathology*. 2001;193(3):408-14.
20. Hostiu S, Curca G, Dermengiu D, et al. Morphological changes associated with hemodynamically significant myocardial bridges in sudden cardiac death. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2011;59(07):406-10.

Yoğun bakım ünitesinde antidepresan ilaç kullanımına bağlı akut zehirlenme tanılı olguların geriye dönük analizi

Retrospective analysis of cases diagnosed with acute poisoning due to antidepressant drug use in intensive care unit

Mehmet Kenan Erol¹ , Mahmut Alp Karahan¹ , Evren BÜYÜKFIRAT¹ , Nuray Altay¹ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2015-2018 yılları arasında yoğun bakım ünitemizde antidepresan ilaç kullanımına bağlı akut zehirlenme nedeni ile takip edilen 22 hastanın kayıtlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2015–15.04.2018 tarihleri arasında antidepresan ilaç kullanımına bağlı intoksikasyon tanısıyla tedavi görmüş hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, özgeçmişleri, etkilenilen toksik maddenin cinsi ve sayısı, Glaskow Koma Skorları, komplikasyonlar, yoğun bakımda kalış süreleri ve çıkış şekilleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 22 hasta dâhil edildi. Hastaların 4'ü (%18) erkek, 18'i (%72) kadın ve K:E oranı yaklaşık 4,5:1 idi. En sık alınan antidepresan ilaç grubu selektif serotonin geri alım inhibitörleriydi (n:16, %72,7). En çok zehirlenme vakalarının görüldüğü aylar Kasım (% 22,8), Nisan (%13,6) ve Mayıs (%13,6) aylarıydı. 9 hastada (%41) tek ilaç ile, 13 hastada (%59) birden fazla ilaç alımıyla zehirlenme mevcuttu. Hastaların 21'inde herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edilmiş, Trisiklik antidepresan alan 1 hasta ise exitus olmuştu.

Sonuç: Antidepresan ilaçların etkenin hızlı tespiti, gerekli müdahalenin zaman kaybetmeden yapılarak hastaların yoğun bakımda takip edilmesi, mortalitenin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme, Yoğun Bakım Ünitesi, Antidepresan ilaçlar.

Abstract

Background: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the records of 22 patients who were followed up in intensive care unit between 2015-2018 due to acute intoxication of antidepressants.

Material and Methods: Between 01.01.2015 and 15.04.2018 records of patients who diagnosed and treated for acute intoxication of antidepressants and followed up in Harran University Medical Faculty Hospital Adult Intensive Care Unit were retrospectively evaluated. Patients' ages, genders, history, type and number of toxic substances affected, Glaskow Coma Scores, complications, length of stay in intensive care unit and discharge patterns were recorded.

Results: 22 patients were included in this study. 4 (18%) of the patients were male, 18 (72%) were female, and F:M ratio was approximately 4.5:1. The most commonly used antidepressant drug group was selective serotonin reuptake inhibitors (16; 72.7%). Intoxication cases were mostly existed in November (22.8%), April (13.6%), and May (13.6). 9 (41%) patients were intoxicated with single drug and 13 (59%) had more than one drug ingestion. 21 of the patients were discharged without any complication, and one patient who had tricyclic antidepressant was died.

Conclusion: The rapid detection of the agent of the antidepressant drugs and the follow-up of the patients in the intensive care unit with the necessary intervention without losing time are of great importance in reducing the mortality.

Keywords: Intoxication, Intensive care unit, Antidepressant drugs

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Kenan Erol

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 414 318 58 56

E-mail: kenanerol970@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Özkiyim girişimleri, toplumlarda ve sosyo-demografik gruplarda farklı oranlarda görülen hem büyük bir halk sağlığı problemi hem de önemli bir mortalite nedenidir. Özkiyim girişiminde bulunanların %95'inde tanı konabilen bir ruhsal bozukluk bulunduğu bildirilmektedir. Bu grubun %80'ini ise depresif bozukluklar oluşturmaktadır. Depresif bozukluklarda farklı tedavi biçimleri uygulanmakla birlikte en yaygın olarak uygulanan tedavi farmakoterapi, yani antidepresan kullanımıdır. Özkiyim eğilimi olanlar açısından en kolay intihar yolu hastanın mevcut olan bu ilaçları yüksek dozda almasıdır (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre 2017 yılı itibarı ile son 10 yılda %18 oranında bir artış ile dünyada nüfusun %4,4 yani 322 milyon kişi depresyon teşhisi almıştır. Türkiye'de bu oran %4,4 olup, 2011-2016 yılları arası antidepresan kullanım oranlarında %25,6 artış saptanmıştır. Ülkemizde her 100,000 kişiden 12,6 sı intihar etmektedir (2). Günümüzde yoğun bakım ünitelerinde özkiyim amaçlı ilaç zehirlenmeleri arasında antidepresanların sıklığı giderek artmaktadır (3). Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde antidepresan kullanımına bağlı takip edilen özkiyim olgularının; demografik ve klinik verilerinin geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (07.06.2018 ve 06/02 karar) alındıktan sonra Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Genel Yoğun Bakım ünitesinde 2015-2018 yılları arasında antidepresan kullanımına bağlı takip edilen hastaların dosyalarının geriye dönük olarak incelendi. 3 yıllık bu süre içerisinde zehirlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan toplam 22 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki dosyalarının incelemelerinde demografik veriler (yaş, cinsiyet, medeni durum); yoğun bakım ünitesi yatış süresi; zehirlenmenin gerçekleştiği ay ve mevsim, komorbiditeleri, yerleşim yeri, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi; hastanede ölen hasta sayısı, alınan ilacın etken maddesi, tekli veya çoklu ilaç alımı, Glasgow Koma Skorları (GKS), mekanik ventilasyon ihtiyaçları gibi bilgiler hastane kayıtlarından elde edilerek değerlendirildi.

Verilerin analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı.

Bulgular

YBÜ'de 2015-2018 yılları arasında antidepresan kullanımına bağlı 22 hasta intoksikasyon nedeniyle tedavi görüştü. En genç hasta 16, en yaşlı hasta ise 40 yaşındaydı.

Antidepresanlarla zehirlenen tüm hastalarda yaş aralığı en sık %68 oranı ile 21-30 yaş aralığında tespit edildi. Olguların 4'ü (%18) erkek, 18'i (%72) kadın ve K:E oranı yaklaşık 4,5:1 idi. Hastaların %54,6'sı bekârdı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. YBÜ'de hastaların takip edildiği dönemler en sık Kasım ayında (%22,8), Nisan (%13,6) ve Mayıs aylarında (%13,6) saptandı. Hastaların akut zehirlenme olgularının aylara göre dağılımı Tablo 2'te gösterilmiştir. 9 hastada (%41) tek ilaç, 13 hastada (%59) birden fazla ilaç alımıyla zehirlenmelerin olduğu görüldü. Zehirlenmelerde kullanılan ilaç grubu selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (%72,7) ve trisiklik antidepresanlar (TSA) (%27,3) olarak saptandı (Tablo 3). 15 (%68,5) hastanın GKS 15 olup bir hastada GKS 3 olarak tespit edildi (Tablo 4). 12 hastanın (%54,8) toplam yatış süre iki gün olup, en uzun yatış süresi 2 hastada (%9) 4 gün olarak saptandı. Antidepresan zehirlenmesine bağlı takip edilen hastalardan 21 tanesi taburcu edilirken 1 hasta amitriptilin kullanımına bağlı olarak exitus olmuştur. Diğer hastalarda herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Kişi Sayısı (%)
Cinsiyet	
Erkek	4 (%18)
Kadın	18(%72)
Medeni Hali	
Evli	10(%45,4)
Bekar	12(%54,6)
Yerleşim Yeri	
İlçe ve Köy	7(%32)
Merkez	15(%68)
Yaş	
16-20 yaş arası	4(%18)
21-30 yaş arası	15(%68)
31-40 yaş arası	3(%14)

Tartışma

Depresyon sıklığı tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de artış gösterirken, antidepresan ilaçların kullanımı da depresyon görülme sıklığındaki artışla paralel olarak artmaktadır. Ülkemizde son dekatta antidepresan ilaç kullanımına bağlı olarak zehirlenme veya özkiyim vakaları artmakta ve yoğun bakım ünitelerinde bu grup hasta ile karşılaşma oranımız her geçen gün yükselmektedir. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde ilaçlara bağlı zehirlenmeler incelendiğinde; antidepresanlar ikinci sırada iken son çıkan yayınlarda ise birinci sırada yükselmiştir (4-6). Bu sıklığın antidepresanların reçetesiz ve yaygın kullanımı sonucunda daha kolay ulaşılabilir olmaları ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 2. Zehirlenmelerin aylara göre dağılımı

Ay	Sayı	%
Şubat	2	9,1
Mart	2	9,1
Nisan	3	13,6
Mayıs	3	13,6
Haziran	1	4,5
Temmuz	2	9,1
Eylül	2	9,1
Ekim	2	9,1
Kasım	5	22,8

Ayrıca; hastaların psikiyatrik sorunları nedeniyle antidepresan ilaç kullanıyor olmaları, intihar girişimlerinde ellerinde bulunan bu ilaçları tercih ettikleri kanısındayız. Beskow'un yaptığı çalışmada, intihar girişimlerinde, önceden var olan psikiyatrik sorunların önemli bir etken olduğunu gösterilmiştir (7). Antidepresan ilaçlarının çeşitliliğinin ve ilaçlara ulaşımın kolaylığının her geçen gün artması YBÜ'de farklı klinik tablolara karşılaşmamıza neden olmaktadır. Monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI), TSA, heterosiklik, SSRI, venafleksasin, mirtazapin, bupropion ile trazodon bu grupta yer alan ilaçlar arasındadır. İngiltere'de antidepresan ilaç zehirlenmeleri, önemli morbidite nedeni olup, mortal ilaç zehirlenmelerinin ikinci nedenidir (8). Diğer benzer çalışmalardan (6,9,10) farklı olarak çalışmamızda antidepresan ilaçlardan en sık sırasıyla SSRI ve TSA ile zehirlenmeler olduğunu saptadık. TSA önceden yapılan çalışmalarda ilk sırayı alırken bizim çalışmamızda ilk sırayı SSRI almaktadır.

Tablo 3. Alınan ilaçların gruba göre dağılımı

SSRI	16 (%72,7)
TSA	6 (%27,3)

SSRI: Selektif Serotonin geri alım İnhibitörleri
TSA: Trisiklik Antidepresanlar

Zehirlenme vakalarında cinsiyet farklılığı açısından, literatürdeki verilerde değişkenlik göze çarpmaktadır. Bazı yayınlarda erkek hasta oranının yüksek olduğu gösterilmişken, bazılarında ise kadın hasta oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (10-13). Çalışmamızda ise erişkin zehirlenme vakaları arasında kadınlar ön sırada yer alırken, kadın/erkek oranı 4,5:1 olarak saptanmıştır. Erişkin zehirlenmeleri yaş grupları açısından değerlendirildiğinde, intoksikasyonların en sık yaş aralığı 18-25 yıl olanlarda görüldüğünü kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır (11,12). Bizim çalışmada bu aralık 21-30 yıl olarak tespit edilmiştir.

Literatürdeki veriler incelendiğinde hastaların hastaneye başvuru zamanlarında farklılıklar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda psikolojik hastalığı olanlarda yaz aylarında intihar amaçlı zehirlenmelerin sık olduğu bildirilmektedir (9). Genel

olarak ilaç zehirlenmelerine bakıldığında ise bölgesel şartlara göre bu ayların değiştiği görülmüştür (13). Ancak bizim çalışmamızda en çok vakaların Kasım ayında sonra sırasıyla Nisan ve Mayıs aylarında görüldüğünü saptandı. Tüm zehirlenme olgularının %50'sinden fazlasında birden çok ilaç kullanımını bildirilmiştir (10). Olgularımızda bu oran önceki çalışmalara paralel olarak %59 görüldü.

Akut zehirlenmelerde mortalite oranı literatürde %0,03 ile %27 arasında değişmektedir (14). Ülkemizde ise zehirlenmeye bağlı mortalite oranı %0,4 ile %5,6 arasında bildirilmiştir (15). Çalışmamızda 1 (%4,5) hasta amitriptilin kullanımına bağlı olarak exitus olmuştur.

Tablo 4. Hastalara Ait Tedavi Bilgilerinin Dağılımı

Glaskow Koma Skoru	Kişi Sayısı	%
3	1	4,5
8	1	4,5
11	2	9
12	1	4,5
13	1	4,5
14	1	4,5
15	15	68,5
Yatış Günleri		
1	6	27,2
2	12	54,8
3	2	9
4	2	9

Antidepresan zehirlenmeleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde analjezik ve sedatif/hipnotik zehirlenmelerinden sonra intihar amaçlı ilaç zehirlenmeleri içinde en sık 3. ölüm nedenidir (16). İntihar amaçlı en sık kullanılan TSA ilaç ise amitriptilindir (17). TSA intoksikasyonlarında en sık ölüm sebepleri ise dirençli hipotansiyonla birlikte olan miyokardiyal depresyon, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyondur (18). Son yıllarda plazma değişim tedavileri, intravenöz lipid emülsiyon tedavisi ve hemodiyafiltrasyonla da TSA intoksikasyonunda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (19,20). TSA metabolizmasının kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterdiği ve TSA intoksikasyonlarında alınan miktarın semptom korelasyonu ve prognoz ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (21). İncelediğimiz hastalardan GKS:3 olarak YBÜ'ne kabul edilen hasta yatışının dördüncü günü exitus olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak; özkıyım amaçlı antidepresan intoksikasyon olgularının, genç kadın hastalarında, kasım aylarında ve büyük oranda çoklu ilaçlar ile olduklarını saptadık. Özellikle antidepresan ilaçların etkenin hızlı tespiti, gerekli müdahalenin zaman kaybetmeden yapılarak hastaların yoğun bakımda takip edilmesi mortalitenin azaltılmasında büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Cimilli C. Sık Görülen Aşırı Doz Alımları: Antidepresan İlaçlarla Zehirlenmeler Sık Görülen Aşırı Doz Alımları: Antidepresan İlaçlarla Zehirlenmeler. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2003;1(1):82-7
2. World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/254610>.
3. Fernando SM, Reardon PM, Ball IM, vanKatwyk S, Thavorn K, Tanuseputro P, et al. Outcomes and Costs of Patients Admitted to the Intensive Care Unit Due to Accidental or Intentional Poisoning. J Intensive Care Med. 2018; 1:885066617754046. doi: 10.1177/0885066617754046.
4. Mendil Erdoğan N, Uğuz M, Kaymak S. Zile Devlet Hastanesi Acil Servisine Başvuran İntoksikasyon Hastalarının Değerlendirilmesi Gazi Tıp Dergisi. 2013; 24: 113-116
5. Demircan C, Kahveci F, Engindeniz Z, Kıyıcı M, Kelebek Girgin N, Ercan İ. Analysis of Acute Adult Poisoning Cases among Patients Admitted to the Emergency Department in Bursa, Turkey. Gazi Tıp Dergisi.2009; 20 (4):157-162
6. Destegül D, Çapar A. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Akut Zehirlenme Vakalarının Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2018;16(1):8-13
7. Beskow J. Depression and suicide. Pharmacopsychiatry 1990;23:3-8
8. Thanacoody HK, Thomas SH. Antidepressant poisoning. ClinMed 2003;3:114-8.
9. Arıcı A, Demir Ö, Kaplan YC, et al. Antidepressant poisonings reported to the Dokuz Eylül University drug and poison information center. Akademik Acil Tıp Dergisi 2008;7:23-9.
10. Kaya S, Karamaz A, Karaman H, Turhanoğlu S. Yoğun Bakımımızdaki Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi Dicle Tıp Dergisi, 2006;33(4):242-4.
11. Sencan A, Adanır T, Aksun M, Karahan N, Aran G. [The relationship of demographic and etiological characteristics with mortality in acutely poisoned patients admitted to intensive care unit]. J Turk Anesth Int Care Soc 2009; 37(2):80-5.
12. Yılmaz A, Duran A, Erkuran MK, Can G, Ocak T. [Evaluation of demographic and epidemiological characteristics in poisoning cases who admitted to the emergency department of Bolu in the province]. SI-ROM 2014;2(1):11-7. 15.
13. Deniz T, Kandıç H, Saygun M, Buyukkokcak U, Ulger H Karakuş A. [Evaluation of intoxication cases applied to emergency department of Kirikkale University Hospital]. Duzce Medical Journal 2009;11(2):15-20.
14. Viertel A, Weidmann E, Brodt HR. [Cases of acute poisoning admitted to a medical intensive care unit]. Dtsch Med Wochenschr 2001;126(42):1159- 63.
15. Akkose S, Koksall O, Fedakar R, Emircan S, Durmus O. Poisoning-cases in adults in theyears 1996- 2004. Uludağ Medical Journal 2006;32(1):25-7.)
16. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, et al. 2003 Annualreport of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2004;22(5):335-404
17. Bronsetin AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. ClinToxicol (Philia) 2010;48(10):979-1178.
18. Olgun H, Yildirim ZK, Karaca M, Ceviz N. Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication. Pediatr Emerg Med 2009;25(3):170- 3
19. Belen B, Akman A, Yüksel N, Dilsiz G, Yenicesu I, Olguntürk R. A case report of amitriptyline poisoning successfully treated with the application of plasma exchange. Ther Apher Dial 2009;13(2):147-9
20. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. Int J Emerg Med 2012;5(1):8.
21. Yoldaş T, Güler S, Keskin Güler S, Güneş N, Gökçe Çokal B, Yurtdaş M. Mortal Seyreden Bir Amitriptilin İntoksikasyonu Olgusu. An-kara Med J, 2014, 14(1): 12 - 14

Bir üniversite hastanesine KOAH alevlenme ile yatan hastaların genel özelliklerinin incelenmesi

Examination of the general characteristics of patients hospitalized with acute COPD exacerbation in a university hospital

İdris KIRHAN¹ , Fatih ÜZER² 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Kastamonu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Kastamonu, Türkiye

Öz.

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastanede yatışların, hastalığın ağırlığını gösteren parametreler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın amacı üniversite hastanesine KOAH akut atağı ile hastane yatışı gereken hastaların genel özelliklerinin incelenmesi ve hastane yatış süresine etki eden faktörlerin saptanmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 2015-2018 yıllarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine KOAH akut atağı ile yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların sosyodemografik verileri, hastalık evreleri, hemogram, biyokimya, c-reaktif protein düzeyleri ile hastanede yatış süreleri veri formuna kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 40 yaş üstü KOAH tanılı hastalar iken, çalışmadan dışlama kriterleri astım, bronşektazi gibi diğer obstrüktif akciğer hastalıkları, kendi isteği ile taburcu olan hastalar olarak belirlendi. KOAH tanısı ve evrelemesi için Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberleri temel alındı.

Bulgular: Çalışmamıza ortalama yaşı $68,1 \pm 10,7$ olan 29 (%24,3) kadın, 90 (%75,6) erkek toplam 119 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 81 (%68)'i 65 yaş ve üstündeyken, 38 (%31,9) hasta 65 yaş altına idi. Hastanede ortalama kalış süresi $9,3 \pm 6,0$ gün, kadınlarda $9,8 \pm 4,9$ gün erkeklerde $9,2 \pm 6,3$ gün olarak saptandı. Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) $9,8 \pm 6,5$ gün, genç hastalar (< 65 yaş) $8,2 \pm 4,6$ gün hastanede yatmıştı ($p:0.175$). En sık başvuru nedeni nefes darlığı (%80,6) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %8,4 (10) A grubu, %45,3(54) B grubu, %23,5 (28) C grubu ve %22,6 (27) D grubu olduğu gözlemlendi. A grubundan D grubuna doğru gidildikçe FEV1 ($p:0.000$), FVC ($p:0.000$) ve FEV1/FVC ($p:0.000$) düzeylerinde istatistik olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. A grubunda eozinofil ($p:0.006$) düzeyinin, C grubunda ise alanin aminotransferaz ($p:0.021$) ve üre ($p:0.026$) düzeyinin diğer gruplardan istatistik olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: KOAH akut atağı ile hastaneye yatan hastaların büyük bir bölümü yaşlı erkek hastalardan oluşmaktadır. KOAH evresi ve kan üre düzeyi arttıkça hastanede kalış süresi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alevlenme, KOAH, Hastaneye yatış.

Abstract

Background: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an important cause of morbidity and mortality. Admission at the hospital is thought to be related to parameters indicating the severity of the disease. The aim of this study is to investigate the general characteristics of the patients who are hospitalized with acute exacerbation of COPD and to determine the factors affecting the length of hospitalization.

Material and Methods: Patients with acute COPD exacerbation at the Harran University Medical Faculty Hospital between 2015 and 2018 were studied retrospectively. Sociodemographic data, disease stages, hemogram, biochemistry, c-reactive protein levels and length of stay were recorded in the data of patients with COPD acute exacerbation. Exclusion criteria were asthma, other obstructive lung diseases such as bronchiectasis, and patients who were discharged on their own voluntarily, while the study inclusion criteria were COPD patients over 40 years of age. Based on the guidelines of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) for COPD diagnosis and staging.

Results: A total of 119 patients (29.3%) were female and 90 (75.6%) were male, whose mean age was 68.1 ± 10.7 years. Of the patients included in the study, 81 (68.0%) were over 65 years old and 38 (31.9%) patients were under 65 years old. The mean duration of stay at the hospital was 9.3 ± 6.0 days, 9.8 ± 4.9 days for women and 9.2 ± 6.3 days for men. Elderly patients (≥ 65 years) were in the hospital for 9.8 ± 6.5 days and younger patients (< 65 years) were in the hospital for 8.2 ± 4.6 days ($p: 0.175$). The most frequent symptom was dyspnea (80.6%). Of the patients included in the study, 10 (8.4%) were group A, 54 (45.3%) were from group B, 28 (23.5%) were from group C and 27 (22.6%) were from group D. As the severity of the disease increased, there was a statistically significant decrease in FEV1 ($p: 0.000$), FVC ($p: 0.000$) and FEV1 / FVC ($p: 0.000$) levels. The level of eosinophil ($p:0.006$) in group A and the level of alanine aminotransferase ($p:0.021$) and urea ($p:0.026$) in group C were statistically significantly higher than the other groups.

Conclusion: Most of the patients hospitalized with acute exacerbation of COPD are elderly male patients. As COPD progression and blood urea levels increase, the length of stay in the hospital increases.

Keywords: COPD, exacerbation, hospitalization charge

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatih ÜZER

Kastamonu Devlet Hastanesi, Göğüs
Hastalıkları, Kastamonu, Türkiye

Tel: +90 (554) 481 1422

E-mail: uzefatih@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 22.11.2018

Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAHA), sıklıkla zararlı partikül veya gazlara maruziyetin sebep olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal yakınmalarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavisi mümkün olan bir hastalıktır (1). KOAHA önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Prevalansı giderek artmaktadır. KOAHA akut atakları, hastalığın ilerlemesini ve solunum fonksiyonlarında azalma düzeyini hızlandırabilir (1,2). Akut ataklar, kötü prognoz ile ilişkilidir ve %2,5-9,7 gibi bir hastane mortalitesine sahiptir (2,3). Akut ataklar ve hastane yatışı, sosyoekonomik olarak hastalığın ağırlığını gösterir. Hastaneye yatışlar arttıkça sağlık sistemine olan yük artar. Hafif evrelerde ataklar ayaktan geçirilirken, hastalığın evresi arttıkça hastanede yatışlar artar. Yeni geçirilen her atakta yatış süresi bir önceki yatış süresine göre daha uzun olur (1-4). Çeşitli çalışmalarda KOAHA ciddiyetinin, hasta performansının, komorbidite varlığının, hipereozinofilinin ve hipalbuminemi varlığının hastanede yatış süresini uzattığı ve KOAHA'nın ülke maliyetini arttırdığı gösterilmiştir (5-8). Bu nedenle hastanede yatışların, hastalığın ağırlığını gösteren parametreler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı üniversite hastanesine KOAHA akut atağı ile hastane yatışı gereken hastaların genel özelliklerinin incelenmesi ve hastane yatış süresine etki eden faktörlerin saptanmasıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda 2015-2018 yıllarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye Kliniğine akut KOAHA atağı ile yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. KOAHA akut atağı ile yatan hastaların sosyodemografik verileri, hastalık evreleri, hemogram (hemoglobin, trombosit, lökosit, eozinofil, bazofil, mean plateal volüm (MPV)), biyokimya (üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (Alt), aspartat aminotransferaz (ast), magnezyum, fosfor, kalsiyum, albümin), c-reaktif protein düzeyleri ile hastanede yatış süreleri veri formuna kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 40 yaş üstü KOAHA tanılı hastalar iken, çalışmadan dışlama kriterleri astım, bronşektazi gibi diğer obstrüktif akciğer hastalıkları, kendi isteği ile taburcu olan hastalar olarak belirlendi. KOAHA tanısı ve evrelemesi için Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberleri temel alındı (1). Bu rehberlere göre klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör FEV1 /FVC<%70 olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAHA tanısı için gereklidir. KOAHA evrelemesi GOLD rehberine göre semptomları (modifiye Medical Research Council (mMRC) skalasına göre) ve son bir yılda geçirilen atakların kombine değerlendirilmesiyle oluşturulan ABCD evrelemesine göre yapıldı. Buna göre düşük semptom (mMRC skoru 0-1) ve

düşük atak (son bir yılda 0 yada hastane yatışı gerektirmeyen 1 atak) sayısına sahip olanlar A evresi, yüksek semptom (mMRC \geq 2) ve düşük atak (son bir yılda 0 yada hastane yatışı gerektirmeyen 1 atak) sahip olanlar B evresi, düşük semptom (mMRC skoru 0-1) yüksek atak (son bir yılda en az 1 hastane yatışı veya en az 2 ayaktan geçirilen atak) sayısına sahip olanlar C evresi, yüksek semptom (mMRC \geq 2) ve yüksek atak (son bir yılda en az 1 hastane yatışı veya en az 2 ayaktan geçirilen atak) sayısına sahip olanlar ise D evresi olarak kabul edildi. GOLD evrelemesine göre gruplara ayrılan hastaların tüm laboratuvar tetkikleri (hemoglobin, trombosit, lökosit, eozinofil, bazofil, mean plateal volüm (MPV)üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, magnezyum, fosfor, kalsiyum, albümin, c-reaktif protein) ile hastanede yatış süreleri karşılaştırıldı. Solunum fonksiyon testleri spirometre ile ölçülmüş olup spirometre manuel olarak günde bir defa kalibre edilmiştir. Hastalara 3 defa spirometre ile solunum fonksiyon testi yapılmış ve en iyi değer kaydedilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı "Harran Üniversitesi Bilimsel Çalışmalar Etik Kurulu" tarafından alındı.

İstatistiksel Yöntem: Veriler PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı "Student t testi", ikiden fazla grup arası fark ise "varyans analizi" ile araştırıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnov testi ve histogramlarla değerlendirildi. Normal dağılmayanlar için Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri kullanıldı.

Kategorik veriler ise "ki-kare anlamlılık testi" ya da "Fisher's Exact test" ile incelendi.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için % 95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza ortalama yaşı $68,1 \pm 10,7$ olan 29 (%24,3) kadın, 90 (%75,6) erkek toplam 119 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 81 (%68)'i 65 yaş ve üstündeyken, 38 (%31,9) hasta 65 yaş altına idi. Hastanede ortalama kalış süresi $9,3 \pm 6,0$ gün, kadınlarda $9,8 \pm 4,9$ gün erkeklerde $9,2 \pm 6,3$ gün olarak saptandı. Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) $9,8 \pm 6,5$ gün, genç hastalar (<65 yaş) $8,2 \pm 4,6$ gün hastanede yatmıştı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.175). En sık başvuru nedeni nefes darlığı (%80,6) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %8,4 (10) A grubu, %45,3(54) B grubu, %23,5 (28) C grubu ve %22,6 (27) D grubu olduğu gözlemlendi. Hastaların temel özellikleri ve sosyodemografik verilerine göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. A grubundan D grubuna doğru gidildikçe FEV1 (p:0.000), FVC

(p:0.000) ve FEV1/FVC (p:0.000) düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi. A grubunda eozinofil (p:0.006) düzeyinin, C grubunda ise Alt (p:0.021) ve üre (p:0.026) düzeyinin diğer gruplardan istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 2). Laboratuvar sonuçlarından üre düzeyinin uzun süre yatmak zorunda kalan hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p:0.039). Diğer laboratuvar değerleri ile yatış süresi arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 3). Yatış süresi 9 gün ve altında olanlar ile 10 gün ve üstünde olanların ek hastalık-

lar (diabetes mellitus, böbrek hastalıkları) açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kalsiyum (p:0.012) ve hemoglobin (p:0.003) düzeyleri erkek hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, trombosit (p:0.039) düzeyleri kadın hastalarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak tespit edildi. Çalışmamızda ek hastalığı olan hastaların hastaneye yatış süreleri $9,3 \pm 5,2$ gün iken, ek hastalığı olmayan hastaların hastaneye yatış süreleri $9,4 \pm 6,7$ gün olarak tespit edildi. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 1. Hastaların temel karakteristikleri

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	29 (24,3)
	Erkek	90 (75,6)
Şikayet	Nefes darlığı	96 (80,6)
	Öksürük	16 (13,4)
	Balgam	7 (5,8)
Evre	A	10 (8,4)
	B	54 (45,3)
	C	28 (23,5)
	D	27 (22,6)
Ek hastalık	Var	60 (50,4)
	Yok	59 (49,5)
	Ortalama + standart sapma	Dağılım aralığı
Yaş (yıl)	68,1±10,7	33-92
Yatış süresi (gün)	9,3±6	1-40
Hemoglobin (g/dl)	14,0±2,1	8,6-18,4
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	286,7±96,3	92-629
MPV (μm^3)	7,3±1,2	4-11
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,101±0,741	0-8
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,097±0,349	0-3
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	10,9±5,5	2-25
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	1,5±1	0-5
Üre (mg/dl)	46,9±24,5	11-169
Kreatinin (mg/dl)	0,99±0,28	0-2
Alt (IU/L)	33,5±62,3	6-568
Ast (IU/L)	41,1±70,5	8-587
C-reaktif protein (mg/L)	5,6 ±6,7	0-33
Albümin (g/dl)	3,0±0,48	2,0-4,2
Kalsiyum (mg/dl)	8,5±0,6	6-10
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,1	1,4-3
Fosfor (mg/dl)	3,2±1,1	1,5-9
FEV ₁ (%)	57,5±17,7	18-85
FVC (%)	60,9±16,0	21-93
FEV ₁ /FVC	62,0±9,0	35-70
Sigara (paket/yıl)	44,7±17,2	15-120

MPV: mean platelet volume; Alt: alanin aminotransferaz; Ast: aspartat aminotransferaz; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity

Tartışma

Kliniğimizde yatarak tedavi gören KOAH hastalarını değerlendirdiğimiz bu çalışmada erkeklerin kadınlardan daha fazla hastanede yatarak tedavi gördüğü, hastanede ortalama kalış süresinin 9,3 gün olduğu ve üre düzeyi yüksek hastaların hastanede daha uzun süre kaldığı tespit edildi.

Çalışmamızda, KOAH hastalarının hastanede yatış süresinin her iki cinsiyette benzer olduğu görüldü. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da çalışmamıza benzer olarak yatış süresi bakımından cinsiyetler arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (9-11). Cinsiyetin hastane yatış süresine olan etkisi tartışmalıdır.

Tablo 2. Hastaların evrelerine (GOLD ABCD) göre karşılaştırılması

	A (n=10)		B (n=54)		C (n=28)		D (n=27)		p
	Ort+ss	DA	Ort+ss	DA	Ort+ss	DA	Ort+ss	DA	
Yaş (yıl)	56,5±8,3	45-68	67,5±10,8	33-92	69,9±9,6	45-88	71,7±10	51-91	0.001
Yatış süresi (gün)	7,6±4,2	1-16	9,3±7,2	1-40	9,2±4,6	3-21	10,2±5,1	3-22	0.483
Hemoglobin (g/dl)	14,3±2,1	11-17,3	14,0±1,9	9,5-18,4	14,2±2,1	8,6-17	13,8±2,6	8,6-17	0.877
Trombosit (103/µL)	285,1±113	190-480	294,5±100	143-629	270,5±90	92-551	288,4±89,3	144-497	0.767
MPV (µm ³)	7,3±1,5	4,4-8,9	7,4±1,1	5,1-11,2	7,5±1,2	5,7-11	7,0±1,1	5,2-10	0.465
Bazofil (103/µL)	0,011±0	0-0,1	0,190±1,1	0-8	0,031±0	0-0,32	0,030±0	0-0,2	0.625
Eozinofil (103/µL)	0,398±0,4	0-0,8	0,037±0,1	0-0,5	0,021±0	0-0,29	0,182±0,59	0-2,8	0.260
Nötrofil (103/µL)	8,8±4,3	3,4-15,1	11,4±6,2	3-25,5	11,7±5	1,8-24	10,0±4,7	3,1-22	0.329
Lenfosit (103/µL)	1,5±0,9	0,3-2,7	1,7±1,2	0,2-4,7	1,4±0,9	0,2-3,8	1,3±0,8	0,2-3,4	0.498
Üre (mg/dl)	43,8±23,6	20-99	42,4±20,8	11-130	59,0±31,5	29-169	44,4±19,6	17-96	0.026
Kreatinin (mg/dl)	1,05±0,3	0,6-2,2	0,98±0,16	0,5-1,8	1,01±0,36	0,4-1,6	0,95±0,3	0,2-1,7	0.779
Alt (IU/L)	25,2±15,3	7,5-55	25,3±21,2	7-112	64,9±118	6-568	18,8±12,7	24624	0.021
Ast (IU/L)	85,7±140	14-416	29,7±24,2	14-416	65,1±114	9-587	25,8±20	36008	0.033
Crp (mg/dL)	2,9±3,9	0,3-12,2	5,2±6,0	0,1-26	6,8±7,1	0-24	6±8	0-33	0.479
Albümin (g/dl)	3,3±0,3	2,9-4	3,1±0,46	1,9-4,2	3,0±0,4	2,1-3,8	2,9±0,5	1,9-3,8	0.100
Kalsiyum (mg/dl)	8,7±0,4	8,2-9,4	8,5±0,6	8,2-9,4	8,5±0,8	7,5-9,6	8,5±0,6	7,1-10	0.444
Magnezyum (mg/dl)	2,1±0,4	1,7-3	2,0±0,1	1,5-2,5	1,9±0,1	1,5-2,4	1,9±0,1	1,4-2,2	0.047
Fosfor (mg/dl)	2,7±0,44	2,1-3,3	3,1±0,9	1,5-6,7	3,5±1,6	1,5-9	3,2±0,7	2,1-4,9	0.407
FEV1 (%)	77,2±4,1	70-85	66,6±13,8	23-80	51,3±10,9	25-65	37,8±11,2	18-62	0.000
FVC (%)	80,7±5,8	75-93	69,3±11,9	26-87	54,4±9,6	35-72	43,6±10,6	21-67	0.000
FEV1/FVC	67,9±1,8	64-70	66,4±2,7	47-69	60,8±5,2	51-69	52,0±11,4	35-69	0.000

Ort: Ortalama; ss: standart sapma; DA: Dağılım Aralığı; MPV: mean platelet volümü; Alt: alanin aminotransferaz; Ast: aspartat aminotransferaz; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity

Tablo 3. Yatış süresine göre hastaların karşılaştırılması

	≤9 gün		≥10 gün		p
	Ort+ss	DA	Ort+ss	DA	
Yaş (yıl)	67,6±10,8	1-9	68,9±10,8	10-40	0.498
Hemoglobin (g/dl)	14,2±2,1	9,3-17,6	13,7±2,2	8,6-18,4	0.220
Trombosit (103/µL)	280,9±101,3	92-629	280,4±88,9	143-493	0.562
MPV (µm ³)	7,4±1,2	4,4-11,1	7,3±1,2	5,7-11,2	0.533
Bazofil (103/µL)	0,138±0,948	0-8	0,044±0,151	0-0,8	0.113
Eozinofil (103/µL)	0,141±0,439	0-3	0,030±0,089	0-0,4	0.029
Nötrofil (103/µL)	10,8±5,2	1,8-22,9	11,1±6	3,3-26	0.989
Lenfosit (103/µL)	1,6±1	0,2-4,7	1,4±1	0,2-3,8	0.183
Üre (mg/dl)	43,1±17,1	Kas.99	52,7±32	17-169	0.039
Kreatinin (mg/dl)	0,95±0,27	0,2-2,2	1,04±0,29	0,5-1,7	0.662
Alt (IU/L)	26,0±33,5	6-219	44,7±89,1	7-568	0.209
Ast (IU/L)	27,5±22	9-162	62,5±107,1	8-587	0.011
Crp (mg/L)	5,3±6,8	0-33	6,1±6,5	0-26,3	0.424
Albümin (g/dl)	3,1±0,4	2-4	3,0±0,5	1,9-4,2	0.184
Kalsiyum (mg/dl)	8,6±0,57	7,1-10	8,4±0,69	6,4-9,6	0.212
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,1	1,4-2,5	2,0±0,2	1,5-3	0.858
Fosfor (mg/dl)	3,1±1,3	1,5-9	3,4±0,7	2-5,8	0.213
FEV1 (%)	60,0±17,1	18-85	53,8±18,1	23-80	0.068
FVC (%)	62,8±15,4	21-93	58,0±16,6	26-87	0.130
FEV1/FVC	67,6±10,8	35-69	61,7±9,3	38-70	0.693

Ort: Ortalama; ss: standart sapma; DA: Dağılım Aralığı; MPV: mean platelet volümü; Alt: alanin aminotransferaz; Ast: aspartat aminotransferaz; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FVC: forced vital capacity

Çalışmanın yapıldığı hastalık grubu, hastaların yaş aralığı ve çalışmanın yapıldığı coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalar astım, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus gibi hasta gruplarında cinsiyetin hastane yatışı üzerinde herhangi bir etkisi tespit edememişken, diğer çalışmalar kalp yetmezliği, koroner arter bypass cerrahisi gibi hasta gruplarında kadın cinsiyetin hastane yatışını uzattığını göstermiştir (9,12-14). Hastaları yaşlarına göre değerlendirdiğimizde, yaşlı (≥ 65 yaş) hastalar ile genç hastalar (< 65 yaş) arasında yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilemedi. Literatürde yaş ve hastane yatış süresi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Esatoğlu ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada KOAH'lı hastalarda yatış süresi ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada hasta yaşı arttıkça hastane kalış süresinin kıaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile benzer sonuçlar elde eden çalışmalar olduğu gibi hasta yaşı arttıkça yatış süresinin uzadığını bildiren araştırmacılar da mevcuttur (9, 15). Madani ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hastanede uzun süre yatan hastalar ile kısa süre yatan hastalar arasında yaş açısından istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu veriler cinsiyetin ya da yaşın tek başına hastanede kalış süresini belirlemede yeterli olmadığını göstermiştir.

KOAH tekrarlayan ataklarla karakterizedir ve her atak prognozu olumsuz etkileyerek bir önceki yatıştan daha uzun süre hastane yatışı gerektirmektedir. Solunum fonksiyonlarında progresif bir azalma mevcuttur. Stabil seyreden bir olguda nefes darlığında artış, balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme KOAH atağı olarak tanımlanır. Bu durum en sık hastane başvuru nedenidir (1,4,9). Bizim çalışmamızda da en sık semptomlar nefes darlığı ve öksürük olarak tespit edildi.

KOAH'da ilerleyici inflamasyon varlığı nedeni ile akciğer dokusunda zamanla destrüksiyon gelişir. Bu inflamasyon ve destrüksiyon mevcut olan hava akımı kısıtlanmasını daha da artırır. Böylece acil servis başvuruları ve hastane yatış sayıları artar (1,9). Literatürde FEV1 düzeyi ile hastane kalışı arasında negatif korelasyonu olduğunu söyleyen birçok çalışma mevcuttur (17-18). Ancak bizim çalışmamızda solunum fonksiyon testleri ile hastane yatış süresi arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bazı çalışmalarda ağır evre KOAH'lı hastaların diğer evredeki hastalara göre hastane yatış oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (19-20). Çalışmamızda her ne kadar D grubunda olan hastaların diğer gruplardan daha uzun süre hastanede yattığı sonucuna ulaşılsa da bu durum istatistiki olarak anlamlı değildir.

Daha önce yapılan çalışmalarda hastanın komorbid durumlarının hastaneye yatış süresinde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10,21). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda komorbid durumların

hastane yatış süresine etki etmediği gösterilmiştir (11,22). Bizim çalışmamızda da ek hastalığı olan grup ile olmayan grup arasında hastaneye yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Akut KOAH atağının değerlendirilmesi ve öngörülebilmesi için birçok biyomarker çalışılmıştır. Bunlarda çok çalışılanları c-reaktif protein (CRP), sedimetasyon ve sitokinlerdir. Chen ve arkadaşları (8) tarafından yapılan bir derlemede CRP ile akut KOAH atağı ilişkisi araştıran 28 çalışma tespit edilmiş. Bu çalışmaların 26'sında CRP ile akut KOAH atağı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Madani ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada CRP düzeyleri ile hastane yatışları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda Madani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak KOAH atak süresi ile ya da KOAH grupları arasında CRP düzeyleri arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Literatürde eozinofil düzeylerinin KOAH'da kullanılabilir bir biyomarker olabileceği bildirilmektedir. Eozinofil düzeylerinin akut KOAH atağı ile ilişkili olduğu ve steroid tedavisine yanıtın bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşan çalışmalar mevcuttur (5). Bizim çalışmamızda KOAH grupları ile ya da yatış süresi ile eozinofil düzeyleri arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun yanında çalışmamızda steroid yanıtı ile eozinofil düzeyleri arasında ilişkili incelenmedi.

Çalışmalarda yüksek kan üre düzeyinin, düşük hemoglobin düzeyinin ve düşük albümin düzeyinin hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda kan üre düzeyinin ve ast düzeyinin hastaneye yatış süresi ile ilişkili olduğu ancak diğer parametrelerin hastane yatış süresi ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaşıldı. Böbrek fonksiyonları KOAH alevlenme tedavisini etkileyen bağımsız faktörlerdir. Literatürde ağır KOAH tanılı hastalar kas kütlelerinde olan kayıp nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği ifade edilmiştir (24). Çalışmamızda GOLD evrelemesine göre C olan grupta üre düzeyi belirgin yüksek tespit edilmiştir. Bu nedenle üre yüksekliği olan hastaların hastanede daha uzun süre yatmış olması olasıdır. Çalışmamızda üre düzeyini yükseltebilecek hastalıklar (diabetes mellitus, böbrek hastalıkları vs) açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak KOAH akut atağı ile hastaneye yatan hastaların büyük bir bölümü yaşlı erkek hastalardan oluşmaktadır. KOAH evresi ve kan üre düzeyi arttıkça hastanede kalış süresi artmaktadır. Bu hasta grupları için alevlenme tedavisi daha yoğun olarak verilebilir, yakın monitörizasyon ve günlük muayene ile hasta izlemi daha etkin yapılabilir. Üre gibi kas yıkımının göstergesi olabilecek biyokimyasal parametrelerin KOAH atağı ile yatan hastalarda yakın takibi hasta yatış süresi ile ilgili bilgi verebilir.

Kaynaklar

1. GOLD 2018 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. www.goldcopd.org, 2018.
2. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1180–6.
3. Yamauchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Hasegawa W, Jo T, Takami K, Fushimi K, Nagase T. Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma–COPD overlap exacerbations. *Respirology* 2015; 20:940–6.
4. Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 623-42.
5. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 747–59.
6. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390–6.
7. Nowiński A, Kamin'ski D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. [The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2011;79(6):388–96.
8. Chen YW, Leung JM, Sin DD. A systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation. *PLoS One.* 2016;11:1-16.
9. Kırkil G, Deveci F, Turgut T, Muz MH, Türkoğlu S. KOAH'lı olguların hastanede yatış süresini etkileyen faktörler. *Fırat Tıp Dergisi.* 2013;18(3):171-5.
10. Esatoğlu AZ, Bozat S. Survey on the length of stay for the patients with chronic obstructive pulmonary disease: an application on Atatürk Chest Disease Hospital. *J Ank Med Sch* 2002; 24: 165-76.
11. Yağlı NV, Sağlam M, İnce Dİ, Topeli A, Kütükçü EÇ, Arık H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Atağında Cinsiyetin Fiziksel, Fizyolojik ve Klinik Özelliklere Etkisi. *Yoğun Bakım Derg* 2015; 6: 27-33.
12. Mawajdeh S, Hayajdeh Y, Al-Qutob R. The effect of type of hospital and health insurance on hospital length of stay in Irbid, North Jordan. *Health Policy and Planning.* Irbid Jordan 1997; 12: 166-72.
13. Alnajashi MA, Almasoud MA, Aldaham SA, Acuna JM, Zevallos JC. Association of gender and length of stay among Puerto Ricans hospitalized with decompensated heart failure. *Medicine* 2016; 95:29.
14. Butterworth J, James R, Prielipp R, Cerese J, Livingston J, Burnett D: Female gender associates with increased duration of intubation and length of stay after coronary artery surgery. CABG Clinical Benchmarking Database Participants. *Anesthesiology* 2000; 92:414 –24.
15. Agboado G, Peters J, Donkin L. Factors influencing the length of hospital stay among patients resident in Blackpool admitted with COPD: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2012;2(5):1-7.
16. Madani Y, Saigal A, Sunny J, Morris L, Johns RH. Characterization of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with a Long Length of Stay: A Retrospective Observational Cohort Study. *Turk Thorac J* 2017; 18: 119-24.
17. Göçmen H, Ediger D, Uzaslan E, Ege E. Stabil KOAH'lı hastalarda hastanede yatış anamnezi ile spirometrik değerler ve amfizem paterni arasındaki ilişki. *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14: 254-59.
18. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Predictors of mortality in patients with stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008; 11: 1829-34.
19. Groenewegen KH. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-67.
20. Ruparel M, Lopez-Campos JL, Castro-Acosta A, Harl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM. Understanding variation in length of hospital stay for COPD exacerbation: European COPD audit. *ERJ Open Res* 2016;2:00034-2015.
21. Parappil A, Depczynski B, Collett P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010; 15: 918–22.
22. Quintana JM, Unzurrunzaga A, Garcia-Gutierrez S, et al. Predictors of hospital length of stay in patients with exacerbations of COPD: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 824–31.
23. Limsuwat C, Mankongpaisarnrung C, Dumrongmongcolgul N, Nugent K. Factors influencing the length of hospital stay in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease admitted to intensive care units. *Qual Manag Health Care.* 2014;23:86–93.
24. Nowiński A, Kamiński D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 6: 388–396.

Non-kardiyak iskemik inmeli hastalarda prognoz ile troponin ilişkisi

Prognosis and troponin relationship in non-cardiac ischemic stroke patients

Mustafa CEYLAN¹ , Ahmet YALÇIN²¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum/Türkiye² Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzincan/Türkiye

Öz.

Amaç: İnme prognozunun tahmin edilebilmesi için inme şiddet ölçekleri, iskemi hacmi ve bazı biyo-belirteçler kullanılmıştır. Ulusal Sağlık İnme Skalasının (NIHSS) inme prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İskemi hacmi ve prognoz arasında farklı yorumlar vardır. Uzun dönem prognoz ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca miyokard infarktüsü tanısı için çok önemli bir yeri olan troponinin iskemi prognozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yaklaşık 5 yıllık takibi yapılan non-kardiyak iskemik inmeli olgularda inme şiddeti ölçüğü, iskemi hacmi ve troponin I seviyelerinin sağ kalım ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2012-Mart 2013 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde non-kardiyak iskemik inme tanısı alan 18 yaşından büyük hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Ölüm Bildirim Sistemi (<https://obs.gov.tr/>) üzerinden sağ kalımı değerlendirildi. NIHSS skası, inme hacmi, troponin I seviyeleri ölen ve sağ hasta grupları arasında incelendi ve 5 yıllık sağ kalım ile ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: İleri yaş, erkek cinsiyet, NIHSS skası değerleri 5 yıllık sağ kalım ile ilişkiliydi. İskemi hacmi ve Troponin I 5 yıllık sağ kalım ile ilişkili değildi.

Tartışma: Literatürde iskemik inme prognozunu yansıtabileceği bildirilen troponin düzeylerinin, non-kardiyak inmeli hastalarda uzun dönem prognoz tahmini için kullanılmayacağını tespit ettik. Ayrıca benzer sonuç iskemik hacmi içinde geçerlidir. Bunun yanında ileri hasta yaşının ve geliş NIHSS skorlarının uzun dönem prognozu belirlemede etkin olduğunu tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Serebral İnfarkt; Prognoz; Troponin I

Abstract

Background: Various markers such as severity scales, infarct volume and biomarkers were used to predict the stroke prognosis. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) was reported to be associated with stroke prognosis whereas conflicting statements were present regarding the association of infarct volume. Volume is thought to be unrelated with long term prognosis. Furthermore, troponin which is an important biomarker for myocardial infarction is suggested to be related with stroke prognosis. In this study, we aim to investigate the relationship between factors such as NIHSS scale, infarct volume, troponin I and 5 year survival of patients with non-cardiac stroke.

Material and Methods: Between January 2012 and March 2013, files of patients over 18 years of age with non-cardiac stroke were investigated retrospectively. Death reporting system as a web service given by National Health Ministry (<https://obs.gov.tr/>) was used to determine the survival status. Data regarding the NIHSS score, infarct volume and troponin I levels were acquired. Relationship of those factors with 5-year survival was evaluated statistically.

Results: Old age, male gender and NIHSS score were independently associated with 5-year survival whereas there was no association between troponin I and infarct volume.

Conclusions: We found that troponin I which was reported as it might be associated with long term survival in patients with non-cardiac stroke could not predict 5-year survival. Results were also same for infarct volume. Furthermore, we found that old age and NIHSS score can be used to predict the 5-year survival.

Keywords: Cerebral Infarction; Prognosis; Troponin I

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mustafa CEYLAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, Osmangazi M.
Esat sok. Sarıbuğdaylar sitesi. B Blok
Kat:3-16 25070 Palandöken,
Erzurum/ Türkiye

Tel: +90 506 277 3216

E-mail: drmuson16@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 22.11.2018

Giriş

İnmenin her yıl dünya genelinde yaklaşık 33 milyon kişiyi etkilediği bildirilmiştir (1). Literatürde risk değerlendirmesi ve inme prognozunun tahmin edilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. İlk inme şiddeti, akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonucun ana belirleyicisidir. Spesifik ölçekler kullanılarak tespit edilmiş inme şiddeti ile tedavi sonrası fonksiyonellik tahmin edilebilir. Bu ölçeklerden olan Ulusal Sağlık İnme Ölçeği Sklası (National Institute of Health Stroke Scale-NIHSS) ile yapılan çalışmalarda NIHSS' de değişikliğin hastalardaki 90 günlük inme sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

İskemi hacmi ve prognoz arasında ilişkiyi inceleyen yeterli çalışma yoktur. Kısa ve uzun dönem prognoz üzerine etkisinin farklı olduğu bildirilmiştir (3). Yine ileri yaş ve yüksek NIHSS skalasının ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve yüksek değerler ile troponin seviyeleri arasında ilişki tespit edilmiştir (4). Troponin I (Tn-I) akut miyokard infarktüs tanısı için altın standarttır. Tn-I yükselmesi genellikle miyokardiyal hücre membran bütünlüğünün bozulmasını ve miyokardiyal hücrelerin etkilendiğini gösterir. Bununla birlikte, artmış Tn-I' nin koroner arter hastalığı olmayan bazı hastalarda da tespit edildiği bildirilmiştir. Çoğu akut inmeli hastalarda belirgin klinik kardiyak semptomları olmamasına rağmen kardiyak Tn-I' nin yükseldiği gösterilmiştir (5). İskemik inme nedeniyle ölen hastalarda Tn-I değerlerinin yüksek olduğu ve ölüm riskinin daha önce kardiyak hastalık öyküsü ve diğer sistemik hastalık öyküsü olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Troponin değerlerinin inme prognozunu belirlemede biyobelirteç olmadığını belirten çalışmalarda vardır (7). Non-kardiyak iskemik inmelerin uzun dönem sağ kalımı ve troponin oranları ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Çalışmamızda non-kardiyak inmeli ve özgeçmişinde herhangi bir hastalık olmayan inmeli hastalarımızda 5 yıllık sağ kalım ile NIHSS skalası, troponin ve iskemik hacimleri arasında ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 2012-Mart 2013 tarihleri arasında nöroloji kliniğinde non-kardiyak iskemik inme tanısı alan 18 yaşından büyük hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların TC kimlik numaraları ile TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Ölüm Bildirim Sistemi (<https://obs.gov.tr/>) üzerinden sağ kalımı değerlendirildi. Ölmüş ise iskemik inmeden ölüme kadar geçen süre (ay olarak) ve hayatta olan hasta iskemik inmeden inceleme yapılanaya kadar geçen süre (ay olarak) kayıt altına alındı. Hastaların dosyalarından NIHSS skorları, ilk 12 saat içinde tetkik edilen kardiyak Tn-I değerleri kayıt altına alındı. Tanı anında yapılmış difüzyon ağırlıklı görüntülemelerinden iskemik hacmi hesaplandı. Bu parametrelerin sağ kalım ile ilişkisi araştırıldı. Özgeçmişinde inme öyküsü olanlar, hipertansiyon (HT), kalp ritim bozukluğu, kalp

yetmezliği, kalp kapak patolojisi, periferik arter hastalığı, Diyabetes Mellitus (DM) Tip 1-2, akciğer hastalığı, böbrek ve karaciğer hastalığı, endokrin hastalık, malignensi, romatolojik hastalığı olan hastalar, gebeliği olan ve postpartum hastalar, venöz iskemiler, inme tedavisi için yatışında yeni tanı alan sistemik hastalığı olanlar, hemorajik transformasyon gelişenler, takibi sırasında ölen hastalar ve incelenecek parametrelerden (NIHS skoru, Tn-I, Manyetik Resonans Görüntüleme) herhangi bir verinin eksik olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Retrospektif olarak 347 iskemik inme hasta dosyası incelendi. Non-kardiyak inme tanısı ile takibe alınmış 281 hastanın 152' si geçirilmiş inme, malignensi, romatolojik hastalık, periferik arter hastalığı, HT, DM, akciğer, böbrek ve karaciğer hastalıkları nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Dahil edilen 129 hastanın 14' ü takibi sırasında yeni tanı DM, kalp ritim, kapak ve duvar patolojileri tespit edilmesi, 1 hasta prostat kanseri tanısı alması, 9 hasta hemorajik transformasyon gelişmesi ve 7 hasta takip sırasında ölmesi nedenleri ile çalışmadan çıkarıldı. 23 hastanın dosyasında incelenen parametrelerin en az bir tanesinin eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma 75 hasta ile tamamlandı.

Tüm Manyetik Resonans Görüntülemeleri 1.5 T MRI tarayıcı (MagnetomAvanto, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) ile yapılmıştı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların difüzyon ağırlıklı görüntülemeleri mevcuttu. İskemik hacmi hasta verisine kör olan tek bir radyolog tarafından yapıldı. Değerlendirme Analyse Direct11.0 yazılımı kullanılarak hesaplandı (Analyse Direct Inc, Kansas City, ABD).

Bu çalışma kurumsal etik kurulumuz tarafından onaylanmış (B.30.2.ATA.0.01.00/81) ve tüm konularda yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı D'Agostino-Pearson testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız iki örneklem t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılması kare-kare testi ile yapıldı. Sağ kalım ile ilişkili veriler lojistik regresyon modeli üzerinden analiz edilerek bağımsız faktörler tespit edildi. İki yönlü p değeri < 0.05 için anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler Medcalc programı (Medcalc ver 12, Ostend, Belçika) kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Yaklaşık 5 yıllık takipli 75 hasta incelendi. 39 (%52) hastanın öldüğü tespit edildi. Ölen olguların ortalama sağ kalım süresinin 24,5 (1-57) ay, sağ hastaların ortalama hayatta kalım süresinin 65 (60-70) ay olduğu tespit edildi. 14 (%18,6) hastanın ilk bir yılda (ortalama 6,9 ay) öldüğü tespit edildi. Ölü ve sağ olguların yaş ortalamaları sırayla 77,23 ve 68,52 olarak hesaplandı ve anlamlı istatistiksel

fark tespit edildi (Tablo-1). Hastaların 44' ü kadındı ve her iki grupta kadın hasta sayısı fazlaydı. Ortalama NIHSS skorları ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-1). Ortalama iskemik hacimleri ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-1). Ortalama troponin-I seviyesi ölen hasta grubunda daha yüksekti, fakat

gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo-1). Yaş, cinsiyet, NIHSS skorları, iskemik hacmi ve troponin-I değerleri ile 5 yıllık sağ kalım arasında ki ilişki lojistik regresyon modeli üzerinden analiz edildi. 5 yıllık sağ kalım ile troponin ve iskemik hacmi haricindeki parametreler arasında anlamlı ilişki tespit edildi (Tablo-2).

Tablo 1. Sağ ve ölen hasta gruplarında inme değişkenleri ve bunlara karşılık gelen p değerleri.

	Sağ (n=36)	Ölü (n=39)	p değeri
Yaş, ort.±ss	68,5±12,5	77,2±8,5	0,001
Cinsiyet, sayı (%)			0,856
Erkek	14 (38,9%)	17 (43,6%)	
Kadın	22 (61,1%)	22 (56,4%)	
Ort, NIHSS (Ulusal Sağlık İnme Ölçeği)	4,5	10	<0,001
Ort, İskemik Hacmi, cm ³	5361,1	30714,9	0,035
Ort, Troponin-I, ng/mL	0,29 (0,01-0,98)	0,40 (0,01-1,7)	0,102
Sigara	11 (%30,6)	13 (%33,4)	0,992
Alkol	2 (%5,6)	1 (%2,6)	0,753

Tablo 2. 5 yıllık sağ kalım ile diğer parametrelerin lojistik regresyon analizi.

Değişken	Regrasyon yısı	Katsa-	Standard Sapma	Odds	P
Yaş	-0.132		0,048	0,875	0,006
Cinsiyet (Erkek)	-2,41		1,029	0,089	0,019
NIHSS	-0.295		0.101	0.743	0.003
Troponin-I	0.074		0.777	1.075	0.923
İskemik Hacmi	-0.00001		0.000001	0.999	0.213

Tartışma

Çalışmamızın non-kardiyak iskemik inmenin uzun dönem prognozu hakkında ilginç tespitleri vardır. İskemik inme dünyada birçok ülkede önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Hastalığın ilk yılında mortalite % 21 ile % 27 arasında değişirken, hayatta kalanların % 15-30'unda kalıcı engellilik bildirilmiştir (8). Nöroloji klinikleri için önemli bir yeri olan iskemik inmeli hastaların hangilerinin prognozunun kötü olacağını bilmek, ek önlem ve bakım planlanması açısından gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple prognozu tahmin etmekte farklı belirteçler (iskemik hacmi, inme şiddet ölçekleri, serum biyomarkerları, vb.) kullanılmıştır (2,6,9-11). İlk inme şiddeti, akut iskemik inmeli hastalarda klinik sonucun önemli belirleyicisidir. İnme şiddeti için farklı ölçekler kullanılmaktadır (12-14). Literatürde ileri yaş ve yüksek NIHSS skorlarının ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Farklı bir çalışmada 90 günlük sağ kalım ile yaş arasında anlamlı ilişki olduğu fakat 90 günlük prognoz ile cinsiyet arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada 1 yıllık sağ kalım ile cinsiyet arasında fark tespit edilmemekle birlikte 85 yaş üstü kadınlarda mortalite daha yüksek tespit edilmiştir (16). Yine NIHSS skorları kullanılarak yapılmış bir çalışmada prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13). Farklı

çalışmalarda NIHSS skorları 6' dan az olan hastaların %80' inin taburcu edildiği, 6 ve 14 arası değerlere sahip olan hastaların uzun süreli bakım gerektirdiği bildirilmiştir (17,18). Yaşlı inme hastalarında kısa ve uzun dönem prognoz ile NIHSS skorlarının ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Bizde literatür ile uyumlu olarak ilk yıl içinde hastaların %18.6' sının öldüğünü tespit ettik. Ayrıca 5 yıllık takip-te hayatta kalan hastaların geliş NIHSS skorlarının ölen hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmesi nedeniyle, geliş NIHSS skorlarının non-kardiyak iskemik inmeli hastalarda uzun dönem prognozu tahmin etmede önemli bir parametre olduğunu düşünüyoruz. Hayatta kalan hastalarımız ile ölen hastalarımız NIHSS skorları arasında anlamlı farklılık vardı. Hayatta kalan hastaların ortalama NIHSS skorları 6' nın altındaydı (ortalama 4.5). Çalışmamızda ölen hasta grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak sağ kalan grubun ortalamasından yüksekti. Yine 5 yıllık sağ kalım, yaş ve NIHSS skorları arasında yapılan lojistik regresyon analizinde yaş ve NIHSS skorlarının sağ kalım üzerine negatif etkileri olduğu tespit edildi. Ayrıca ölen ve sağ kalan gruplar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Fakat 5 yıllık sağ kalım ile cinsiyet arasında lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyetin sağ kalım üzerine ne-

gatif etkili olduğu tespit edildi.

Bir çalışmada erken nörolojik kötüleşme ile yaş, başlangıç NIHSS skorları ve iskemik hacminin ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). İskemik hacmi, NIHSS skorları ve inflamatuvar biyomarker değerleri arasında ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada 1. ve 7. gün NIHSS skorları ile aynı zamanlarda değerlendirilen iskemik hacimleri arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Plazma antioksidan seviyesi, iskemik hacmi ve NIHSS skorları arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, düşük antioksidan seviyelerinin, yüksek iskemik hacmi ve NIHSS skorları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bahsedilen çalışmalarda uzun dönem prognoz ile iskemik hacmi arasında ilişki incelenmemiştir ve literatürde uzun dönem prognoza yönelik çalışma sayısı daha azdır. Kısa ve uzun dönem prognoz ile iskemik hacmini araştıran bir çalışmada iskemik hacminin kısa dönem prognoz için belirteç olabileceği fakat aynı sonucun uzun dönem için geçerli olmadığını bildirmiştir (3). Literatürde, ilk 6 ay içinde günlük aktivitelerde bir başkasına bağımlı olmak, ileri yaş ve atriyel fibrilasyon varlığı gibi faktörlerin iskemik prognozunda ve hayatta kalım süresinde etkili olduğu bildirilmiştir (21). Çalışmamızda ölen hastaların iskemik hacimleri sağ hastalarından anlamlı olarak daha fazlaydı. Fakat 5 yıllık sağ kalım ile iskemik hacmi arasında bağımsız bir istatistiksel ilişki tespit edilmedi. Tespitimizin inme prognozunda birçok faktörün (sistemik hastalık yönetimi, yeterli hemşirelik bakımı, vb.) etkili olması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Çalışma grubumuz non-kardiyak iskemik inmeli ve sistemik hastalığın olmadığı hasta grubundan oluşmuş olmasına rağmen, ölen hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ve NIHSS skorlarının daha yüksek olması da bulgularımızı açıklayabilir. Ayrıca inme sonrası yoğun rehabilitasyonun prognozda etkili olduğu bildirilmiştir (22). Ölen hastalarımızın rehabilitasyon verilerini bilmemekle birlikte, hizmet bölgemizin sosyoekonomik düzeyleri nedeniyle yeterli rehabilitasyon almamış olduklarını düşünüyoruz.

NIHSS skalasının prognoz ile ilişkili olduğunu belirten bazı çalışmalarda troponin seviyelerinin prognozu belirleyebileceği savunulmuştur (5,23). Bu çalışmaların benzer tespitlerinden bir tanesi de, renal ve kardiyak patolojilerin olduğu iskemik inmeli hastalar ile troponin yüksekliğinin ilişkisiydi. Farklı çalışmalar iskemik inmeli hastalardaki troponin yüksekliğinin prognoz ile ilişkisini savunurken alttaki kardiyak patolojilere dikkat çekmiştir (4,6,24). Akut iskemik inmede troponin ve epinefrin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada, her ikisinin de yükseldiği, troponin yüksekliğinin dolaşımdaki yükselmiş epinefrin ile ilişkili olduğu fakat troponin yüksekliğinin iskemik inmede istenmeyen sonuçları bağımsız olarak öngörmeyeceği, alttaki kardiyak patolojilerin önemli olduğu bildirilmiştir (7). Çalışmamızda troponin I seviyelerinin sağ kalan grupta daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Yine 5 yıllık sağ kalım ile troponin

seviyeleri arasında ilişki yoktu. Tespitlerimiz çalışma grubumuzun non-kardiyak inmeli hastalardan ve yine akut, kronik kardiyak ve renal hastalıkların olmadığı bir hasta popülasyonundan oluşması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Günümüzde yaşlı nüfusun artması ile iskemik inme görülme sıklığıda artmaktadır. Bu hasta grubuna hizmet veren sağlık çalışanları tarafından alınacak önlemlerin erken dönemde organize edilebilmesi ve hastaların fonksiyonelliğinin yüksek tutulabilmesi için, hastalık prognozunun nasıl olacağını tahmin edilme ihtiyacı artmaktadır. Bu sebeple tespitlerimizin dikkate değer olduğunu, fakat daha büyük örneklem grubunda yapılmasının daha objektif sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız non-kardiyak iskemik inmeli hastalarda prognoz tahmini açısından uzun dönem sonuçları yansıtmaktadır. Fakat literatürde iskemik inme prognozunu yansıtabileceği bildirilen troponin düzeylerinin, non-kardiyak inmeli hastalarda uzun dönem prognoz tahmini için kullanılmayacağını tespit ettik. Ayrıca benzer sonuç iskemik hacmi içinde geçerlidir. Bunun yanında ileri hasta yaşının ve geliş NIHSS skorlarının uzun dönem prognozu belirlemede etkin olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak troponin prognozu tahmin etmesede, asemptomatik kardiyak patolojiler için dikkat çekebilir, fakat geliş NIHSS skorları ve ileri yaş uzun dönem prognozu etkilemektedir.




Kaynaklar

1. Bender M, Jusufovic E, Railic V, Kelava S, Tinjak S, Dzevdetbegovic D, et al., High Burden of Stroke Risk Factors in Developing Country: the Case Study of Bosnia-Herzegovina. *Mater Sociomed.* 2017;29(4):277-279.
2. Sajobi TT, Menon BK, Wang M, Lawal O, Shuaib A, Williams D, et al., Early Trajectory of Stroke Severity Predicts Long-Term Functional Outcomes in Ischemic Stroke Subjects: Results From the ESCAPE Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke.* 2017;48(1):105-110.
3. Wang J, Yu XD, Li GQ. Comparative study on short-term and long-term prognostic determinants in patients with acute cerebral infarction. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9855-61.
4. Su YC, Huang KF, Yang FY, Lin SK. Elevation of troponin I in acute ischemic stroke. *Peer J.* 2016;4:1866.
5. Cui YX, Ren H, Lee CY, Li SF, Song JX, Gao XG, et al., Characteristics of elevated cardiac troponin I in patients with acute ischemic stroke. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(6):401-406.
6. Ahn SH, Lee JS, Kim YH, Kim BJ, Kim YJ, Kang DW, et al., Prognostic Significance of Troponin Elevation for Long-Term Mortality after Ischemic Stroke. *J Stroke.* 2017; 19(3):312-322.
7. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(4):260-6.
8. D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon, G. De Simone, T.B. Ferguson, K. Flegal, et al., Heart disease and stroke statistics: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119(3):480-6.
9. T. Brott, J.R. Marler, C.P. Olinger, H.P. Adams Jr., T. Tomsick,

- W.G. Barsan, et al., Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989;20(7):871-5.
10. J.S. Leinonen, J.P. Ahonen, K. Lonnrot, M. Jehkonen, P. Das-tidar, G. Molnar, et al., Low plasma antioxidant activity is asso-ciated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000;31(1):33-9.
 11. Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Atis O, Acar E. Serum pentraxin-3 levels in acutestroke: No association with stroke prognosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):616-20.
 12. Katz BS, McMullan JT, Sucharew H, Adeoye O, Broderick JP. Design and validation of a prehospital scale to predict stroke se-verity: Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale. *Stroke*. 2015;46(6):1508-12.
 13. Mar J, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, Casado MÁ, et al. Outcomes measured by mortality rates, quality of life and degree of autonomy in the first year in stroke units in Spain. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:36.
 14. Luvizutto GJ, Gabriel MG, Braga GP, Fernandes TD, Resende LA, Pontes Neto OM, et al., Aspects correlates with Scandina-vian Stroke Scale for predicting early neurological impairment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(5):450-3.
 15. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al., Retrospec-tive analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(15):0412.
 16. Palm F, Urbanek C, Wolf J, Buggle F, Kleemann T, Hennerici MG, et al., Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):69-75.
 17. D. Schlegel, S.J. Kolb, J.M. Luciano, J.M. Tovar, B.L. Cucchiara, D.S. Liebeskind, et al., Utility of the NIH StrokeScale as a pre-dictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003;34(1):134-7.
 18. T. Rundek, H. Mast, A. Hartmann, B. Boden-Albala, L. Lennihan, I.F. Lin, et al., Predictors of resource use after acute hospitaliza-tion: the Northern Manhattan stroke study. *Neurology*. 2000;55(8):1180-7.
 19. Hsu CY, Hu GC, Chen YM, Chen CH, Hu YN. Predictors of short- and long-term mortality in first-ever ischaemic older stroke patients. *Australas J Ageing*. 2013;32(4):229-32.
 20. Nam KW, Kwon HM, Park SW, Lim JS, Han MK, Lee YS. Distal hyperintense vessel sign is associated with neurological deterio-ration in acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2017;24(4):617-623.
 21. K.B. Slot, E. Berge, P. Dorman, S. Lewis, M. Dennis, P. Sander-cock, et al., Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective co-hort studies. *BMJ*. 2008;336(7640):376-9.
 22. Cheng YY, Shu JH, Hsu HC, Liang Y, Chang ST, Kao CL, et al., TheImpact of Rehabilitation Frequencies in the First Year after Stroke on the Risk of Recurrent Stroke and Mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):2755-2762.
 23. Thälin C, Rudberg AS, Johansson F, Jonsson F, Laska AC, Nygren AT, et al., Elevated Troponin Levels in Acute Stroke Pa-tients Predict Long-term Mortality. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2390-6.
 24. Peddada K., Cruz-flores S., Goldstein L.B. Ischemic stroke with troponin elevation: patient characteristics, resource utilization, and in hospital outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(3-4):213-223.

Seroprevalence of hepatitis and HIV in people admitted to Diyarbakır state hospital

Diyarbakır devlet hastanelerine başvuran kişilerde hepatit ve HIV seroprevelansı

Veysel ERATİLLA¹ , Mehmet Sinan DOĞAN² , Elif ERATİLLA³ 

¹ Diyarbakır Oral and Dental Health Center, Diyarbakır, Turkey

² Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Harran University, Şanlıurfa, Turkey

³ Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, Dicle University, Diyarbakır, Turkey

Abstract

Background: Viral hepatitis and Human Immunodeficiency Virus are highly contagious and important global health. The aim of this study was to investigate the exchange rate of HAV IgG, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV and anti-HIV HBV, HCV and HIV seropositivity in people those admitted to Diyarbakır State Hospital between 2012- 2014.

Material and Methods: This study was examined retrospectively without sex discrimination, the blood sample results of 125129 patients who admitted to Diyarbakır Education and Research Hospital between January 1, 2012 and December 31, 2014. Blood samples were searched with CMLA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) method (Architect İ2000 SR, USA).

Results: The study was analyzed HBsAg positivity in 14,176 (11,32%) of the 125129 serum samples examined for HBsAg, Anti-HBs positivity in 55803 (44,7%) of 124914 serum samples examined for anti-HBs, Anti-HBs positivity in 1013 (0,93%) of 109340 serum samples examined for anti-HCV, HAV IgG positivity in 767 (50,76%) of 1511 serum samples examined for HAV IgG, HAV IgG positivity in 51 (0,0005%) of 97501 serum samples examined for anti-HIV.

Conclusion: Viral hepatitis is a major health problem for city. Vaccination, infection control programs and public education can reduce the risk of new infections. Nevertheless, Anti-HIV positivity is very low in city.

Keywords: Hepatitis, Anti-HIV, Seropositivity

Öz.

Amaç: Viral hepatitler ve HIV enfeksiyonu perinatal, parenteral ve cinsel yolla yüksek oranda bulaştırıcılık gösterir. Günümüzde bu bulaşıcı hastalıklar önemli küresel sağlık sorunlarıdır. Bu çalışmanın amacı, 2012, 2013 ve 2014 yılları arasında HAV IgG, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranlarının değişimini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, 1 Ocak 2012 ve 31 Aralık 2014 tarihleri arasında Diyarbakır eğitim ve araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran 125129 hastanın kan örnek sonuçları cinsiyet ayrımı yapılmadan retrospektif olarak incelenmiştir. Alınan kan örnekleri CMLA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) yöntemi ile (Architect İ2000 SR, USA) çalışılmıştır.

Bulgular: HBsAg açısından incelenen 125129 serum örneğinin 14176'inde (%11,32) HBsAg pozitifliği, anti-HBs açısından incelenen 124914 serum örneğinin 55803'sünde (%44,7) anti-HBs pozitifliği, anti-HCV açısından incelenen 109340 örneğin 1013'sünde (%0,93) anti-HCV pozitifliği, HAV IgG açısından incelenen 1511 örneğin 767'sinde (%50,76) HAV IgG pozitifliği, anti-HIV açısından incelenen 97501 örneğin sadece 51'inde (%0,0005) anti-HIV pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, viral hepatitler ilimiz için önemli sağlık problemleridir. Aşılama, enfeksiyon kontrol programları ve halkın eğitimi yeni enfeksiyonların riskini azaltabilir. Anti-HIV pozitifliği ilimizde çok düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatitler, Anti-HIV, Seropozitiflik

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Sinan DOĞAN

Harran University, Faculty of
Dentistry, Department of Pediatric
Dentistry Şanlıurfa / TURKEY

Tel: +90 534 241 24 61

E-mail: dtluder@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.07.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Introduction

Viral hepatitis infections which are observed with liver cell inflammation can be acute or chronic (1). They are categorized as Hepatitis A, B, C and D, and are serious health problems causing mortality and morbidity all around the world, with the highest rates in Asian countries (2). Hepatitis B virus (HBV) and Hepatitis C virus (HCV) infections may cause severe clinical complications such as fibrosis and cirrhosis, and hepatocellular cancer in liver (1). HBV infection is transmitted at high rates perinatally, parenterally and sexually (3). HBV infection rates in our country are 2-7% changing from one region to another. HCV infection is usually transmitted by means of blood and blood products (2). HCV affects more than 170 million people in the world. 80% of the individuals affected by the virus may have chronic HCV infection. Thousands of people die each year in the world due to liver diseases and complications caused by HCV infection (2,4).

Each year, 10 millions of people are infected by Hepatitis A virus (HAV). HAV is seen in three forms; asymptomatic, subclinic and symptomatic (4). Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is transmitted by similar means to those of viral hepatitis infections. HIV infection, though seen asymptotically, can lead the way to terminal illnesses. HIV may go with AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), viral, e.g. pulmonary tuberculosis, bacterial and parasitic opportunistic infections, cancers like kaposi sarcoma, or non-Hodgkin lymphoma (5).

In this study, we evaluated to examine retrospectively in the people admitted to Diyarbakır Training and Research Hospital the serological indications of HAV, IgG, HBsAg,

anti-HBs, anti-HCV and anti-HIV belonging to these diseases, which are important for social health and cross-infection in dentistry.

Material and Methods

In this study, people who applied to Diyarbakır Training and Research Hospital for several complaints between January 2012 and December 31, 2014 and whose HBV, HCV, HAV, HIV1,2 serological indications are analyzed in our laboratories are examined. Before the start of the study, taken with permission of Directorate Public Health. HBV, HCV, HAV, HIV1,2 serological values are tested in the Architect i2000 SR(Abbott USA) device using CMLIA(Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) method. People who are detected as HIV positive in repetitions are directed to Dicle University Medical Faculty Hospital.

Results

Among the patients who applied to all the polyclinics in Diyarbakır Training and Research Hospital between January 2012 and December 31, 2014, 125129 patients are examined for HBsAg, 109725 for anti-Hbs, 1511 for anti-HAV, 109340 for anti-HCV, and 97501 for HIV. In our study, HBsAg is found to be positive at the rate of 11,32%, anti-Hbs50,86%, anti-HAV 50,76%, anti-HCV 0.93% and anti-HIV 0.0005%. Exemplar numbers and positivity rates according to years are shown in Table1 and Table2.

Table 1. Total HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HBs and Anti-HAV Patients and positive counts.

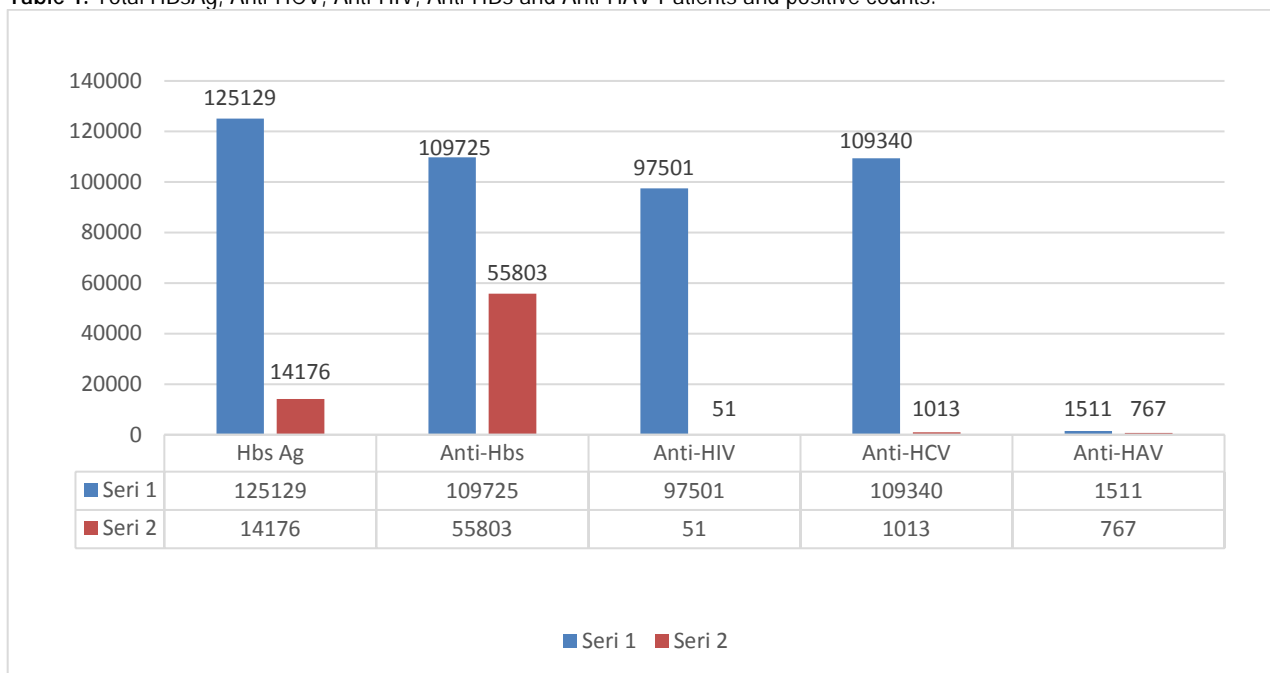


Table 2. HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HBs and Anti-HAV evaluation according to years.

		Total	Seropositive Number	Positive%
HBsAg	2012	44670	5127	11,48
	2013	48760	5494	11,27
	2014	31699	3555	11,21
	Total	125129	14176	11,32
Anti-HCV	2012	34112	364	1,06
	2013	44146	354	0,8
	2014	31082	295	0,95
	Total	109340	295	0,93
Anti-HIV	2012	30063	20	0,066
	2013	39700	24	0,060
	2014	27738	7	0,25
	Total	97501	51	0,0005
Anti-HBs	2012	36702	18841	51,34
	2013	42042	22573	53,69
	2014	30981	14389	46,44
	Total	109725	55803	50,86
Anti-HAV	2012	252	10	3,97
	2013	711	232	32,63
	2014	548	525	95,80
	Total	1511	767	50,76

Discussion

Although known for centuries, viral Hepatitis is a major social health problem both in our country and the world since it creates high morbidity and mortality rates, and causes great economic losses. In spite of the increase in life standards, the spread of vaccination programs, the rise in social consciousness, and having enough awareness, HBV, HCV and HIV infections are still serious issues today (1,6).

In recent years, some important epidemiological studies have been carried out covering the whole of our country. In study conducted by the Association of Turkish Liver Surveys (TKAD) between 2008 and 2011 reached 5471 individuals over 18 years of age. When the results were evaluated, HBsAg positivity was 4%, anti-HBc total positivity was 30.6% and anti-HBs positivity was 32%. According to study, HBsAg positivity was found to be lower in the western regions but significantly higher in Central Anatolia, Eastern and Southeastern Anatolia regions. In study, HBsAg positivity has also been determined that increases with age. (7,8) In our study, in obtained data, HBsAg was found as 11:32%, anti-HBs were found to be 50.86%.

Seroprevalence of HBsAg varying between regions in our country is found between 3.9-12.5% and anti-HBs seroprevalence is between 20.6-52.3%. (9) In other epidemiological study, In our country, HBsAg positivity is said to be between 1.7-21%, and the highest rate of 4.1% is found in Southeastern region, whereas Black Sea region has the lowest rate, 1.7% (6). Among the studies in our country aiming to research HBV seroprevalence, Çetinkol(1) reports HBsAg positivity as 4.6%, Kalaycı et al. (10) as

1.9%, Demirpençe et al.(11) as 12.6%, Pehlivanoğlu et al. (12) as 3.27%, and Demirtürk et al. (13) as 6.6%. Dursun et al. (14) reports HBsAg positivity as using cluster sampling method 7% in 2888 exemplars in Southeastern region. In a study conducted in Siirt, HBsAg seropositivity is found to be 10% in 10630 exemplars (15), in a study in Batman 12.6% (11), in a study in Şanlıurfa 9.6% (14). In a study conducted on healthcare personnel, HBsAg seropositivity is determined to be %0.9.(16) In our study, HBsAg was found to be positivity in 14,176 (11,32%) of the 125129 serum samples examined for HBsAg.

Demirpençe et al. (11) report anti-HBs positivity as 48.06%. In Siirt, between 2008 and 2009 a positivity rate of 48% is reported for 5659 exemplars (15). In our study, anti-HBs positivity was found 50.86% between 2012 and 2014.

HCV prevalence is lower than 1% in Northern Europe where the presumed prevalence is the lowest. Asian and African countries are among the areas with high prevalence. HCV Hepatitis is seen less common than HBV Hepatitis in Turkey, yet it may have a higher risk of chronicity. HCV frequency in our country range between 1% and 2.4%. Various studies find seropositivity as 0.4% in Hatay (17), 0.9% in Artvin (18), 1.5% in Kars (1), 0.3% in Yozgat (19), 0.6% in Siirt (15), 1.9% in Batman (11) and 2.6% in Şanlıurfa (14). In our study, anti-HCV positivity is discovered to be 0.93%.

In several studies conducted in our country, Çetinkol (1) finds anti-HIV positivity as 0.009%, and Demirpençe et al. (11) as 0.015%. In our study, it is found to be 0.0005%.

This result is thought to be similar to other results.

In a study carried out in Batman region, a HAV IgG positivity of 93.9% is reported (11). In our study anti-HAV positivity is found as 50.76%

The major risk group for HBV is the health care personnel. These include dentists, maxillofacial surgeons, followed by nurses, dental technicians, laboratory workers, medical, dental and nursing students. The average lifetime risk of any person getting HBV is 5.0%, while for dentists this rate increases to 13-28%. (20)

In our study, seroprevalence values detected for HBV, HCV and HIV show similarities to those of our country. Complications due to Hepatitis and HIV infections are serious health issues all around the world. Therefore, in terms of social health, it is important in the protection against infections to detect infected people, educate the society and raise awareness of the ways of contamination, increase vaccination ratios throughout the country, and avoid unnecessary blood transfusions. In addition to, all healthcare personnel should be screened for seropositivity, and immunized against hepatitis B and hepatitis A should be included in the vaccination program. It is important to follow up and treat infected personnel with HBV, HCV. Healthcare personnel are confronted with many risks and dangers professionally. The most important of these are drill-cutting tool injuries. In addition, it is thought to be important for dental hospitals and operating rooms carrying out interventional operations to be more careful about cross-infection not to increase illness seroprevalence.

As a result, infections due to viral hepatitis, like most viral diseases, have no definitive treatment. For this reason, blocking the transmission of these viruses is the most important issue. In protecting against viral hepatitis, the ultimate goal is to educate and vaccinate those who weaken or do not immunize.

References

1. Çetinkol Y. Kars Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HCV ve AntiHIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2012; 18(2): 76-80.
2. Riaz M, Idrees M, Kanwal H, Kabir F. An overview of Triple infection with Hepatitis B, C and D viruses. *Virol J.* 2011; 8: 368
3. Walter SR, Thein HH, Amin J, Gidding HF, Ward K, Law GM, et al. Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection:1992–2006. *J Hepatol.* 2011; 54: 879-886.
4. Demirpençe Ö, Şahin H, Gümüş A, Kormaz E, Hakim F, Uysal F. HbsAg and antiHCV seroprevalence in an Eastern province of Turkey. *CMJ.* 2016;38(1):29-34.
5. Girard MP, Osmanov S, Assossou OM, Kieny MP. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: A review. *Vaccine.* 2011; 29: 6191-218.
6. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virusü Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 2007;1: 108-117.
7. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg.* 2013; 27(2):128-134.
8. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldworkTURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-1026.
9. Duran F, Kaya A, Zararsız A, Şahin İO, Aldemir BA, Bostancı PK, Cura C. Hastanemize Başvuran 0-18 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B, Hepatit C ve Hepatit D Seroprevalansı. *J Pediatr Inf* 2017; 11: 1-6
10. Kalaycı R, Balcı H, Akdemir Y, Altındış M. Halk Sağlığı Laboratuvarına Başvuran Portörlerde HBsAg Sıklığı. *Viral Hepatit Derg.* 2012; 18(1): 57-59.
11. Demirpençe Ö, Işık Tezcan S, Değirmen E, Mert D, Gümüş A, Çelen MK. Batman Devlet Hastanesine Başvuran Kişilerde Hepatit ve HIV Serolojisinin Sonuçları. *Viral Hepatit Derg.* 2012; 18(1): 6-10.
12. Pehlivanoglu F, Kart Yaşar K, Şengöz G. Ameliyat Olmak Üzere Başvuran Hastalarda Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2011; 17(1): 27-31.
13. Korkmaz P, Çevik-Çağlan F, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Doğru-Yaşar Z, ve ark. Bir devlet hastanesindeki sağlık çalışanlarında hepatit A, B, C ve HIV enfeksiyonu seroprevalansı. *Klinik Derg.* 2013;26(2): 64-67.
14. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D, Altındış M, Aktepe OC. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: Seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. *Turk J Gastroenterol.* 2006; 17: 267-272.
15. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalance of hepatitis B infection in the Southeastern region of Turkey: Comparison of risk factorsfor HBV infection in rural and urban areas. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58: 15-19.
16. Tunç N, Eraydın H, Çetinkaya E, Oduncu MK, Toy Ş. Siirt Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti- HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2011; 17: 7-11.
17. Köksaldı Motor V, Evingen Ö, Aksakal M, İnci M, Önen Y, Ocak S. Hatay Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'ne başvuran kadınlarda Hepatit B ve Hepatit C seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg.* 2010; 16(2): 53-56.
18. İnci A, Okay M, Güven D. Artvin Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2013; 19(1): 41-44.
19. Yeşilyurt M, Öztürk B, Gül S, Kayhan CB, Çelik M, Uyanık M. Yozgat'ın Sorgun ve Yerköy İlçelerinde HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV prevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2010; 15(1): 31-34
20. Akca G. Diş Hekimliğinde Kan Yoluyla Bulaşan Viral İnfeksiyonlar ve Önemi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi,* 2008; 12:5-10.

Nontravmatik femur kırığı hastalarında mortalite ve hastanede kalış süresini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesi

Investigation of risk factors affecting mortality and duration of hospital stay in nontraumatic femoral fracture patients

Mehmet TEPE¹, Mevlüt DOĞUKAN¹, Öznur ULUDAĞ¹, Mehmet DURAN¹, Abuzer ULUDAĞ²

¹ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adıyaman

² Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

Öz.

Amaç: Femur kırıkları, yaşlı hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ameliyat sonrası hastalığın seyrini etkileyen faktörlerle ilgili birçok çalışma vardır. İncelenen faktörlerden bir tanesi de ameliyat öncesi bekleme süresidir. Biz bu çalışmada yaş, cinsiyet, preoperatif hemoglobin, komorbid hastalıkların varlığı ve preoperatif bekleme süresinin mortalite ve hastanede kalış süresine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Etik Kurul onayı (21 /11 /2017, 2017 / 8-23) alındıktan sonra 2015-2016 yılları arasında kliniğimizde 60 yaş ve üzeri minör travma sonrası femur kırığı tanısı alan ve anestezi yöntemi olarak kombine spinal epidural (KSE) ve spinal anestezi ile ameliyat olan 133 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif hemoglobin, komorbid hastalıkların varlığı ve preoperatif bekleme süresi incelenerek bu değişkenlerin mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkisine bakıldı.

Bulgular: Mortalite ve hastanede kalış süresi üzerine etkili faktörleri belirlemek için yaş, cinsiyet, ameliyat öncesi bekleme süresi, komorbid hastalık varlığı, preoperatif albümin, hemoglobin ve hematokrit değerleri retrospektif olarak incelenerek analiz edildi ve düşük hemoglobin ve hematokritin erken dönem mortalite üzerine etkili faktörler olarak tespit edildi (p=0,01). Tek başına ameliyat öncesi bekleme süresinin mortaliteye etkisinin olmadığı kanısına varıldı. Fakat ameliyat öncesi beklemenin, hastanede kalış süresini (p=0,000) etkilediği saptandı.

Sonuç: Kalça kırıklı hastalarda mortaliteye ve hastanede yatış süresine etki eden birçok faktör mevcuttur. Bu çalışmada, kalça kırığı olan yaşlı olgularda hipertansiyonun ve aneminin preoperatif dönemde düzeltilmesinin çok önemli olduğunu ve iyi bir preoperatif hazırlık yapılarak kısa zamanda ameliyat edilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Femur kırığı, Preoperatif bekleme süresi, Mortalite, Hastanede kalış süresi.

Abstract

Background: Hip fractures are an important cause of morbidity and mortality in elderly patients. There are many studies on the factors affecting the post-operative course of disease. One of the factors examined is pre-operative waiting time. In this study, we investigated the effects of age, sex, preoperative hemoglobin, presence of comorbid diseases and preoperative waiting time on mortality and hospital stay

Material and Methods: The Ethics Committee of Adıyaman University Faculty of Medicine approved this study (21 /11 /2017, 2017 / 8-23). 133 cases older than 60 years and diagnosed with minor post traumatic femur fracture and treated with combined spinal epidural (CSE) and spinal anesthesia between 2015 and 2016 were included in the study. Patients' age, sex, preoperative hemoglobin, presence of comorbid diseases and preoperative waiting time were examined and the effects of these variables on mortality and hospital stay were examined.

Results: Age, sex, preoperative waiting time, presence of comorbid diseases, preoperative albumin, hemoglobin and hematocrit values were analyzed retrospectively to determine the factors affecting the mortality and hospital stay. Low hemoglobin and hematocrit (p = 0,010) were found to be effective factors on mortality. The preoperative waiting time was found to has no effects on mortality but only has effects on hospital stay (p = 0,00).

Conclusions: There are many factors affecting mortality and hospital stay in hip fracture patients. In this study, we think that it is very important to correct hypertension and anemia in elderly patients with hip fractures in the preoperative period and it will be beneficial to perform surgery in a short time with good preoperative preparation.

Keywords: Femur fracture, Preoperative waiting time, Mortality, Duration of hospital stay.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mevlüt Doğukan

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, 02100 Adıyaman

Tel: +90 (505) 253 64 41

E-mail: drmevlud@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 22.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 29.11.2018

Giriş

Sağlık alanındaki gelişmeler ile ortalama yaşam süresinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Bu durum beraberinde birçok sağlık problemini getirmiştir. Bu problemlerden biri de yaşlı popülasyonda ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olan kalça kırıklarıdır. Uluslararası Osteoporozis Vakfının yaptığı çalışmada dünya genelinde kalça kırıkları, kadınların %18'inde erkeklerin ise % 6'sında görülmektedir (1). Mortalite ve morbiditeyi etkileyen prognostik faktörlerden biri de ameliyat öncesi bekleme süresidir (2).

Erken dönemde yapılacak bir kalça kırığı ameliyatının, mortalite oranını, hastanede kalış süresini ve ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını azaltacağını belirten çalışmalar vardır (3-4). Bunun aksine, ameliyat öncesi bekleme süresinin; mortalite oranlarını artırmadığını, gerekli preoperatif hazırlık yapılmadığı durumlarda, operasyon ile ilgili riskleri artırdığına dair yayınlar da vardır (5,6). Bu çalışmada mortaliteye ve hastanede kalış süresi üzerine etki edebileceği risk faktörlerini inceledik.

Materyal ve Metod

Etik kurul onayı alındıktan sonra (21 /11 /2017, 2017 / 8-23), Ocak 2015 - Aralık 2016 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından kombine spinal epidural (KSE) veya spinal anestezi uygulaması yapılmış kalça kırığı sebebiyle opere edilen 133 olgu, retrospektif olarak araştırıldı. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği komorbid hastalıklar olarak kaydedildi. Kırığın oluştuktan sonraki 2 gün içerisinde ameliyat edilen olgular erken, 2 günden sonra ameliyat edilen olgular geç ameliyat edilen olgular olarak sınıflandırıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif hemoglobin, komorbid hastalıklar ve operasyon öncesi bekleme süresinin; mortalite ve hastanede toplam yatış süresi ile olan ilişkisi araştırıldı.

Hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) kaydedildi. Preoperatif bekleme süresi, yaş, cinsiyet komorbid hastalık varlığı, preoperatif albümin, hemoglobin, hematokrit değerlerinin mortalite ve hastanede yatış süreleri üzerine etkileri değerlendirildi. Verilerine ulaşılamayan hastalar, genel anestezi alan hastalar ve 60 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programında yapıldı. Kantitatif değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun karşılaştırmasında Bağımsız iki örnek t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann

Whitney U testi kullanıldı. İki deneme grubun karşılaştırmasında ANOVA, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin sonuçları ortalama \pm SD olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (min-max) olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare ve Fisher Exact testlerinden yararlanıldı. Sonuçlar frekans ve yüzde olarak verildi. Anlamlılık seviyesi en az $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasının $78,9 \pm 9$ olduğu bulundu. Bunların 60 (%46,1)'inin erkek olduğu ve yaş ortalamasının $77,5 \pm 9,73$ olduğu bulundu. Geriye kalan 73 (%53,9)'ünün kadın olduğu ve yaş ortalamasının $79,2 \pm 9$ olduğu bulundu. Bu hastalardan 7'sinin (%5,6) hastanede taburcu edilemeden hayatını kaybettiği, 127(%94,4)'sinin ise taburcu edildiği saptandı. Çalışmamızda taburcu edilen hastaların yaş ortalaması $78,3 \pm 9$, hayatını kaybedenlerin yaş ortalaması $81,6 \pm 8,7$ yıl olarak saptandı. (Tablo 1.)

Tablo 1. Operasyonu bekleme süresi, Cinsiyet, Yaş komorbid hastalıklar ile mortalite arasındaki ilişkinin karşılaştırması

	Taburcu	EX	P değeri
Cinsiyet			0,457
Erkek	58 (46,0)	2 (28,6)	
Bayan	68 (54,0)	5 (71,4)	
Yaş			0,673
<75	36 (28,6)	1 (14,3)	
75 ve >	90 (71,4)	6 (85,7)	
Komorbid hastalıklar			0,133
0	30 (23,8)	0 (0,0)	
1	43 (34,1)	1 (14,3)	
2	36 (28,6)	3 (42,9)	
3	13 (10,3)	2 (28,6)	
4	4 (3,2)	1 (14,3)	
Operasyon bekleme süresi			0,701
1	70 (55,6)	3 (42,9)	
2	56 (44,4)	4 (57,1)	

Çalışmamızda, taburcu edilen hastaların 58 (%46,0)'i erkek, 68 (%54,0)'i kadın iken; ölümlü sonuçlanan hastaların 2 (%28,6)'si erkek, 5 (%71,4)'i kadındı. Cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p: 0,456$), taburcu edilen hastaların 36'sı, 75 yaş altı iken; 90'ı, 75 yaş üstüydü. Yaş ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p: 0,673$). Çalışmada, hastaların 30 (%23,8) 'unda komorbidite saptanmazken, 43 (%34,1) 'ünde tek komorbidite, 36 (%28,6) 'sında iki komorbidite, 13 (%10,3) 'ünde üç

komorbidite ve 4 (%3,2) 'ünde 4 komorbidite saptandı. Komorbidite sayısı ve mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,133$). Operasyonu bekleme süresi açısından olguları; 2 gün içerisinde ameliyat edilen olgular erken (73 (%54,8) olgu), 2 günden sonra ameliyat edilen olgular ise geç ameliyat edilen olgular (60 (%45,2) olgu) şeklinde sınıflandırıldı. Ortalama ameliyata alınma süresi ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0,701$).

Çalışmamızda hastaların cinsiyet, yaş, komorbid hastalık sayısı ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Fakat operasyon bekleme süresi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,000$). (Tablo 2.)

Tablo 2. Cinsiyet, yaş, komorbid hastalık ve operasyon bekleme süresi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkinin karşılaştırması

	Hastanede kalış süresi	P değeri
Cinsiyet		0,232
Erkek	7 (2-33)	
Kadın	7 (3-33)	
Yaş		0,181
<75	8 (3-33)	
75 ve üstü	6.5 (2-33)	
Komorbid hastalıklar		0,669
0	5 (3-14)	
1	7 (2-33)	
2	6 (3-22)	
3	7 (3-21)	
4	7 (5-8)	
Operasyon bekleme süresi		0
1 Erken (2 gün)	5 (2-33)	
2 Geç (>2 gün)	8 (4-22)	

Çalışmamızda preoperatif albümin değerleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,05$). Preoperatif Hb(hemoglobin) (9,94 g/dl) ve Hct(hematokrit) (% 32,59) değerleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). (Tablo 3.)

Tablo 3. Preoperatif albumin, hemoglobin, hematokrit değerleri ile mortalite arasındaki ilişkinin karşılaştırması

Değişkenler	Ex olan N:7		Taburcu N:126		P değeri
	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	
ALBUMIN	2,99	0,41	3,18	0,48	0,289
Hb	9,94	1,7	12,32	1,98	0,002
Hct	32,59	5,75	38,42	5,73	0,01

Hb : Hemoglobin
Hct : Hematokrit

Hayatta kalan ve hayatını kaybeden hastaların zaman içindeki KTA (kalp tepe atımı) değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 4.)

Tablo 4. preoperatif ve intraoperatif kalp tepe atımları

Değişkenler	Ex olan N=7		Taburcu N=126		P değeri
	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	
KTApreop	85,29	15,01	88,99	17,68	0,588
KTA5	78,18	87,42	18,42	18,08	203
KTA10	74,86	17,79	84,64	17,85	0,16
KTA20	73,57	22,36	84,22	17,1	0,117
KTA30	74,14	79,89	82,82	16,64	186
KTA40	77,29	19,22	82,04	18,47	0,509
KTA50	77	17,94	83,17	16,82	0,348
KTA60	77,43	17,65	84,47	18,24	0,321

KTApreop : Preoperatif kalp tepe atımı KTA : Kalp tepe atımı

Hayatını kaybeden hastaların operasyon öncesi SKB (sistolik kan basıncı)'ları taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak, yüksek idi ($p: 0,02$). Diğer zaman içindeki SKB değişimleri ise benzerdi. (Tablo 5.)

Tablo 5. preoperatif ve intraoperatif sistolik kan basınçları

Değişkenler	Ex olan N=7		Taburcu N=126		P değeri
	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	
SKBpreop	165,71	42,39	138,6	29,52	0,22
SKB5	131,71	51,96	122,06	26,67	0,382
SKB10	119,86	30,26	116,09	25,33	0,705
SKB20	120,57	21,72	116,04	33,84	0,724
SKB30	105	14,22	114,33	21,4	0,257
SKB40	131,14	30,83	115,94	21,11	0,073
SKB50	129,29	28,73	117,28	20,59	0,144
SKB60	130,43	27,99	116,41	19,8	0,077

SKBpreop : Preoperatif sistolik kan basıncı SKB : Sistolik kan basıncı

Hayatını kaybeden hastaların 50. dakika ve 60. dakika DKB(diyastolik kan basıncı) değerleri daha yüksek, diğer zaman içindeki değişimleri benzerdi. (Tablo-6)

Tablo 6. preoperatif ve intraoperatif diyastolik kan basınçları

Değişkenler	Ex olan N=7		Taburcu N=126		P değeri
	Ortalama	Std Sapma	Ortalama	Std Sapma	
DKBpreop	85,57	21,24	76,58	0,212	212
DKB5	73,57	24,7	66,09	15,17	0,223
DKB10	61,43	14,23	63,49	14,57	0,716
DKB20	67	14,57	62,99	14,01	0,463
DKB30	57,71	12,58	62,21	13,74	0,4
DKB40	71,43	20,21	62,9	11,75	0,076
DKB50	73,29	18,94	63,43	12,34	0,048
DKB60	73,14	17,84	63,85	10,1	0,025

DKBpreop : Preoperatif diyastolik kan basıncı
DKB : Diyastolik kan basıncı

Tartışma

Kalça kırıkları, yaşlı hastalarda sıklıkla görülür ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kalça kırığı hastasında postoperatif mortalitenin en önemli preoperatif göstergesi, hastalık oranı, yaş, anormal EKG ve bilinç bozukluklarıdır (7). Ek hastalık sayısının 2'den fazla olması, anemi varlığı, albümin düşüklüğü, hastanın, 75 yaşından büyük olması, ameliyat sonrası morbidite ve mortalite için, risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (8-9).

Karaman ve arkadaşlarının, alt ekstremitte cerrahisi geçiren yaşlı hastalarda yaptığı bir çalışmada, kısa dönem mortalite oranını % 4,7 olarak bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda kısa dönem mortalite oranı %5,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, hastaların operasyonu bekleme süresi ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat operasyonu bekleme süresi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,00).

Jiang ve ark. (11), Soyalp ve ark (12) yaptıkları çalışmalarda ileri yaşın mortalite riskini artırdığını belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda kalça kırığı nedeniyle opere olan hastalarda, ileri yaşın mortaliteye etkisinin, anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş, bazı çalışmalarda ise anlamlı bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da yaş ortalaması 78,9±9 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ileri yaşlarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Er ve ark. (13) yaptığı bir çalışmada ortopedik ve travmatoloji girişimi yapılan vakaların oranını % 62,1'i erkek, %37,9'u kadın olarak bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda ise vakaların %41,6'sı erkek %58,4'ü kadındı. Kadınların oranının yüksek olması, kadınlarda osteoporoz oranının daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kalça kırığı nedeniyle ameliyat olan hastaların 2'den fazla ek hastalığı olanlarında mortalite oranının arttığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise komorbidite sayısı ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Gruson ve ark. (15) kalça kırığı ameliyatı olan anemik yaşlı hastaların, altı ay ve bir yıllık mortalite oranlarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Grossbarld ve ark. (16) ise yüksek hemoglobin değeriyle, düşük ölüm oranının ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Anemi yaşlı hastalarda mortaliteyi, deliryumu, konjestif kalp yetmezliğini, koroner arter hastalığını ve düşmeleri artırmaktadır. Yapılan birçok kohort çalışması, aneminin yaşlı hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (17,18). Zakai ve ark. (19) yaptığı çalışmada ise kadınlarda 12,7 mg/dl erkeklerde ise 13,5 mg/dl altındaki hemoglobin değerlerinin mortaliteyi artırdığını bildirilmiştir.

Çalışmamızda taburcu olan hastaların preoperatif hemoglobin değeri: 12,37 g/dl ve hematokrit değeri: %38,59 iken, hayatını kaybeden hastaların preoperatif hemoglobin değeri: 9,96 g/dl ve hematokrit değeri: %32,59 idi. Bu değerler ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak

anlamlıydı (p<0,01). Bu sonuca göre, aneminin yaşlı opere olacak hastalarda mortalite için değiştirilebilen çok önemli bir risk faktörü olduğunu düşünüyoruz. Hipertansiyon özellikle operasyon geçirecek yaşlı hasta grubunda, en sık görülen yandaş hastalık olarak bildirilmektedir (20) Anestezi öncesinde kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda; intraoperatif hipotansiyon, kan basıncında dalgalanmalar ve myokardial iskemi bulgularının görülme olasılığı daha yüksektir. Çalışmamızda Hayatını kaybeden hastaların operasyon öncesi SKB'ları taburcu olan hastalara göre istatistiksel olarak, yüksek bulundu (p: 0,02). Ayrıca, çalışmamızda operasyon bekleme süresi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000). Bunun da yaşlı kalça kırığı hastalarında mortalite ve morbitiyi dolaylı olarak etkilediğini düşünüyoruz.

Sonuç

Kalça kırıklı hastalarda mortaliteye ve hastanede yatış süresine etki eden birçok faktör mevcuttur. Bu çalışmada kalça kırığı olan yaşlı olgularda hipertansiyonun ve aneminin preoperatif dönemde düzeltilmesinin çok önemli olduğunu iyi bir preoperatif hazırlık yapılarak ameliyat edilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2(6):285-9.
2. Oktay Adanır, Cem Albay, Ozan Beytemür Yaşlı Hastaların Intertrokanterik Femur Kırıklarında Ameliyat Öncesi Bekleme Süresi ile Mortalite Arasındaki İlişki Okmeydanı Tıp Dergisi 2017;33(1):23-27 doi:10.5222/otd.2017.1082
3. Uzoigwe CE, Burnand HG, Cheesman CL, et al. Early and ultraearly surgery in hip fracture patients improves survival. *Injury* 2013;44(6):726-9. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.08.025>
4. Grimes JP, Gregory PM, Noveck H, Butler MS, Carson JL. The effects of time-to-surgery on mortality and morbidity in patients following hip fracture. *Am J Med* 2002;112(9):702-9
5. Orosz GM, Magaziner J, Hannan EL, et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes. *JAMA* 2004;291(14):1738-43. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1738>
6. Majumdar SR, Beaupre LA, Johnston DW, Dick DA, Cinats JG, Jiang HX. Lack of association between mortality and timing of surgical fixation in elderly patients with hip fracture: results of a retrospective populationbased cohort study. *Med Care* 2006;44(6):552-9. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000215812.13720.2e>
7. Smith T, Pelpola K, Ball M, Ong A, Myint PK. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Aging* 2014;43(4):464-71
8. Shebubakar L, Hutagalung E, Sapardan S, Sutrisna B. Effects of older age and multiple comorbidities on functional outcome after partial hip replacement surgery for hip fractures. *Acta Med Indones* 2009;41(4):195-99.
9. Svensson O, Strömberg L, Öhlén G, Lindgren U. Prediction of the outcome after hip fracture in elderly patients. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(1):115-18.

10. Karaman S, Karaman T, Dogru S, Sahin A, Arici S. Ortopedik Cerrahi Uygulanan Geriyatrik Hastalarda Anestezi Tekniklerinin Morbitite-Mortalite Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi* 2014;4(3):143-50
11. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005;20(3):494-500.
12. Soyaltı C, Yuzkat N, Kılıc M, Akyol ME, Demir CY, Gulhas N. (). Operative and prognostic parameters associated with elective versus emergency surgery in a retrospective cohort of elderly patients. *Aging clinical and experimental research*, 2018; 1-8.
13. Er S., Çeğin MB, Gökteş U, Güner S, Yuzkat N. Ortopedi ve travmatoloji cerrahisinde anestezi yöntemlerinin retrospektif analizi *Anestezi Dergisi* 2015; 23 (2): 81 - 85.
14. Ozturk A, Ozkan Y, Akgoz S, Yalcin N, Aykut S, Ozdemir MR. The effect of blood albumin and total lymphocyte count on short-term results in elderly patients with hip fractures. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(6):546-52.
15. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *Journal of orthopaedic trauma* 2002;16(1):39-44.
16. Grossbard L, Desai M, Lemeshow S, Teres D. Lymphocytopenia in the surgical intensive care unit patient. *The American surgeon* 1984;50(4):209-
17. Chaves PH, Ashar B, Guralnik J, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc* 2002;50(7):1257-64
18. Ana BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd: Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:825-31
19. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165(19):2214-20
20. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth* 2004; 92(4): 570-8.

Comparison of pregnancy and neonatal outcome in spontaneous and invitro fertilization (IVF) twin pregnancies

Spontan ve invitro fertilizasyon ikiz gebeliklerinde gebeliğe ait ve neonatal verilerin karşılaştırılması

Coşkun ŞİMŞİR¹, Ziya KALEM², Batuhan BAKIRARAR³, Müberra Namlı KALEM¹

¹ Liv Hospital Ankara Department of Gynecology and Obstetrics

² Gurgan Clinic IVF and Women Health Center

³ Ankara University, Department of Statistics

Abstract

Background: This study aimed to investigate whether the differences between twin invitrofertilization (IVF) and twin spontaneous pregnancies in terms of pregnancy and perinatal outcome.

Material and Methods: This is a retrospective cohort study carried out by examining the data of dichorionic-diamniotic twin pregnancies with live births in a private hospital between 2015 and 2018. There were two study groups which were the twin pregnancy group with spontaneous pregnancy and the IVF twin group with pregnancy via assisted reproductive techniques.

Results: Pregnancy and birth problems did not differ between the two groups. The IVF twin pregnancies were observed to have higher rates of preterm birth, low birthweight and APGAR 1st minute scores. Perinatal mortality rates were found similar in both groups.

Conclusion: In conclusion, it was shown in this study that the risks of preterm birth and low birthweight which are already higher in twin pregnancies than in singleton pregnancies were even higher in the IVF twin pregnancies. It is recommended in accordance with these results that single embryo transfers should be preferred and iatrogenic multiple pregnancies should not be encouraged.

Keywords: Twin pregnancies, single pregnancies, IVF, neonatal outcome

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı invitro fertilizasyon(IVF) tedavisi ile gerçekleşen ikiz gebelikler ile spontan gerçekleşen ikiz gebeliklerin gebelik ve perinatal dönem bulguları açısından karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Method: Bu çalışma, 2015-2018 yılları arasında, canlı doğumu gerçekleştiren dikoryonik diamniotik ikiz gebeliklerin verileri incelenerek gerçekleştirilmiş bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada gebeliği spontan olarak gerçekleşmiş ikiz gebelikler grubu ve yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalmış IVF ikiz grubu olmak üzere iki çalışma grubu vardır

Bulgular: Gebeliğe ve doğuma ait problemler her iki grup arasında farklılık göstermemiştir. IVF ikiz gebeliklerinde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve 1. Dakika APGAR skor düşüklüğü oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Perinatal mortalite oranları her iki grupta benzer bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada gösterilmiştir ki; ikiz gebeliklerde tek gebeliklere göre zaten daha yüksek riske sahip olan erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riskleri, IVF ikiz gebeliklerinde daha da fazla artmaktadır. Bu sonuçlar gözönüne alınarak tek embryo transferine yönelmek ve iatrojenik çoğul gebeliklere destek vermemek önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İkiz gebelikler, tekil gebelikler, IVF, neonatal sonuçlar

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Müberra Namlı KALEM

Liv Hospital Ankara Department of
Gynecology and Obstetrics Bestekar
sok No:8 Çankaya / Ankara

Tel: +90 (533) 696 70 96

E-mail: muberranamlı@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.11.2018

Kabul tarihi / Accepted: 11.12.2018

Introduction

Multiple pregnancies are associated with increased prematurity, low birthweight, perinatal morbidity and mortality (1,2). More than one embryos are transferred to increase success rate in IVF applications, which increases multiple pregnancies in return (3). Several studies stated that fetal loss, ectopic pregnancy, prematurity, low birthweight and perinatal complications raise in IVF pregnancies (4). Negative perinatal outcomes such as increased prematurity, low birthweight in IVF applications may be related to increased rate of multiple pregnancies, while it is also possible that they stem from physical, psychological, immunological, and social problems which are observed more frequently among subfertile patients (5,6,7,8,9).

This study aimed to investigate whether the differences between single IVF and single spontaneous pregnancies apply to twin IVF and twin spontaneous pregnancies.

Material and Methods

This is a retrospective cohort study carried out by examining the data of dichorionic-diamniotic twin pregnancies with live births in a private hospital between 2015 and 2018. There were two study groups which were the twin pregnancy group with spontaneous pregnancy and the IVF twin group with pregnancy via assisted reproductive techniques. The spontaneous twins group have data on 72 pregnancies while the IVF twins group have data on 36 pregnancies. Monochorionic-monoamniotic twins, mothers at the age of 40 years or older, mothers with pre-pregnancy systemic health problems, those who were through chronic medication, and triple pregnancies reduced to twins via reduction were not included in the study.

Demographics of the mothers, gestational weeks at birth, birthweight, clinical problems during pregnancy and at birth and parameters determining the newborn's wellbe-

ing were recorded and compared between the two groups with appropriate statistical methods. Babies born under 2500 g were accepted to have low birthweight whereas babies born under 1500 g were accepted to have very low birthweight.

The study was approved by the local ethical committee and has no informed consent forms by its retrospective nature.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows 11.5 software program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The compatibility of data with normal distribution was examined graphically and with the Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables were stated as mean \pm standard deviation (SD) and median (min-max), and categorical variables as number (n) and percentage (%). In the examination of a statistically significant difference between the categories of a qualitative variable with two categories in terms of a quantitative variable, the Student's t-test was used if the normal distribution assumption was met, otherwise the Mann-Whitney U test was used. The Chi-Square test and Fisher-Exact were applied to compare relationship between categorical outcomes. The Linear Regression test was used to examine the effects of independent variables on a quantitative dependent variable. The Logistic Regression test was used to examine the effects of independent variables on a categorical dependent variable. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Findings of 36 IVF twin pregnancies and 72 spontaneous twin pregnancies (108 pregnancies in total) were reviewed in the study. Comparisons of demographics, gestational age at birth and birthweights are shown in Table 1.

Table 1. Comparisons of demographics and clinical characteristics between IVF and spontaneous twins groups.

Variables	Spontaneous twins group			IVF twins group			p value
	N	Mean \pm SD	Median (Min.-Max.)	N	Mean \pm SD	Median (Min.-Max.)	
Gravidity (n)	72	2.14 \pm 1.12	2.00 (1.00-6.00)	36	1.31 \pm 0.71	1.00 (1.00-4.00)	<0.001 ^b
Parity (n)	72	0.87 \pm 1.03	1.00 (0.00-5.00)	36	0.11 \pm 0.40	0.00 (0.00-2.00)	<0.001 ^b
Maternal Age (Year)	72	28.83 \pm 6.28	29.00 (17.00-39.00)	36	30.58 \pm 7.01	30.50 (19.00-39.00)	0.192 ^a
Maternal BMI (kg/m ²)	72	29.53 \pm 5.14	25.78 (23.54-34.53)	36	29.74 \pm 4.36	26.57 (22.60-36.84)	0.213 ^a
Gestational age (week)	72	36.24 \pm 2.28	36.40 (27.20-38.85)	36	34.71 \pm 3.0	34.40 (25.14-38.28)	0.003 ^a
Mean Birthweight of Twins (g)	72	2239.51 \pm 452.22	2285.00 (1150.00-3235.00)	36	1932.74 \pm 607.36	1905.00 (581.00-2925.00)	0.004 ^a

a: Student's t test, b: Mann-Whitney U test

Regarding the genders of the twins, (M: Male, F: Female) numbers (percentages) of MF, FF, MM twins were 22 (30.6), 47 (65.2), 3 (4.2) in the spontaneous twins group and 26 (72.2), 6 (16.7), 7 (11.1) in the IVF twins group. A statistically significant difference was found between the two groups by gender ($p < 0.001$).

There was no statistically significant difference between the two groups by repeated pregnancy loss (RPL) ($p = 0.257$). Numbers (percentages) of the patients with and without history of RPL were found to be 1 (1.4), 71

(98.6) in the spontaneous twins group and 2 (5.6), 34 (94.5) in the IVF twins group. Likewise, no statistically significant difference was observed by chronic hypertension ($p = 0.551$). Numbers (percentages) of the patients with and without chronic hypertension were found to be 2 (2.8), 70 (97.2) in the spontaneous twins group and 0 (0.0), 36 (100.0) in the IVF twins group.

The data on clinical problems recorded during pregnancy and at birth are presented comparatively in Table 2.

Table 2. Clinical parameters about pregnancy and birth

Variables		Spontaneous twins group		IVF twins group		p value
		n	%	n	%	
IUGR	No	68	94.4	32	88.9	0.437 ^b
	Yes	4	5.6	4	11.1	
Hypertension/Preeclampsia	No	66	91.7	31	86.1	0.501 ^b
	Yes	6	8.3	5	13.9	
Gestational Diabetes	No	67	93.1	30	83.3	0.175 ^b
	Yes	5	6.9	6	16.7	
Vasa previa	No	72	100.0	36	100.0	-
Cervical insufficiency	No	72	100.0	36	100.0	-
Polyhydramnios	No	71	98.6	36	100.0	1.000 ^b
	Yes	1	1.4	0	0.0	
Oligohydramnios	No	59	81.9	35	97.2	0.032 ^b
	Yes	13	18.1	1	2.8	
PPROM	No	61	84.7	27	75.0	0.220 ^a
	Yes	11	15.3	9	25.0	
Antenatal bleeding	No	71	98.6	34	94.4	0.257 ^b
	Yes	1	1.4	2	5.6	
Postpartum bleeding	No	68	94.4	34	94.4	1.000 ^b
	Yes	4	5.6	2	5.6	
HELLP Syndrome	No	71	98.6	34	94.4	0.257 ^b
	Yes	1	1.4	2	5.6	
Cesarean Section	No	2	2.8	1	2.8	1.000 ^b
	Yes	70	97.2	35	97.2	
Blood transfusion	No	63	87.5	34	94.4	0.330 ^b
	Yes	9	12.5	2	5.6	
Neonatal mortality	No	71	98.6	36	100.0	1.000 ^b
	Yes	1	1.4	0	0.0	

a: Chi-square test, b: Fisher-exact test

Table 3 shows the newborn data of both study groups comparatively.

Table 3. Problems of newborn twins

Variables		Spontaneous twins group		IVF twins group		p value
		n	%	n	%	
Preterm birth between 37 th -34 th weeks	No	27	37.5	27	75.0	<0.001 ^a
	Yes	45	62.5	9	25.0	
Preterm birth before 34 th weeks	No	51	70.8	13	36.1	0.001 ^a
	Yes	21	29.2	23	63.9	
Malformation	No	71	98.6	36	100.0	1.000 ^b
	Yes	1	1.4	0	0.0	
Malpresentation	No	17	23.6	12	33.3	0.283 ^b
	Yes	55	76.4	24	66.7	
Low APGAR 1 st min	No	54	75.0	19	52.8	0.020 ^a
	Yes	18	25.0	17	47.2	
Low APGAR 5 th min	No	70	97.2	33	91.7	0.331 ^b
	Yes	2	2.8	3	8.3	
Macrosomia	No	72	100.0	36	100.0	-
Low birthweight	No	20	27.8	13	36.1	0.375 ^a
	Yes	52	72.2	23	63.9	
Very low birthweight	No	62	86.1	26	72.2	0.080 ^a
	Yes	10	13.9	10	27.8	

a: Chi-square test, b: Fisher-exact test

According to the linear regression analysis between the mean weight of twin newborns and mother's age, the model was not found statistically significant ($p=0.192$). The logistic regression performed to ascertain the effect of age on the likelihood that participants have low birthweight showed that the model was statistically significant ($p= 0.009$). The model explained 9.6% (Nagelkerke R²) of the variance in low birth weight and correctly classified 70.4% of the cases. Decreasing age was associated with an increased likelihood of exhibiting low birth weight. In addition, a logistic regression was performed to ascertain the effect of age on the likelihood that participants have very low birthweight but the logistic regression model was not statistically significant ($p= 0.271$). And a logistic regression was performed to ascertain the effect of age on the likelihood that participants have IUGR but the logistic regression model was not statistically significant ($p= 0.960$).

A logistic regression was performed to ascertain the effect of age on the likelihood that participants have neonatal mortality but the logistic regression model was not statistically significant ($p= 0.261$).

Discussion

This study compared the pregnancy and perinatal outcomes of spontaneous twin pregnancies and IVF twin pregnancies. Pregnancy and birth problems did not differ between the two groups. The IVF twin pregnancies were observed to have higher rates of preterm birth, low birthweight and APGAR 1st minute scores. Perinatal mortality rates were found similar in both groups.

No difference was observed between the two groups by hypertensive and diabetic problems during pregnancy. According to the studies comparing spontaneous and IVF twin pregnancies in the literature, pregnancy-related hypertension was higher in the IVF group (10,11). Studies investigating the risk of gestational diabetes in twin pregnancies showed that gestational diabetes were higher in the IVF group (12, 13). In contrary to our study, patients of these studies were chosen from the group with similar ages and parities. As parity increased, the risk of diabetes increased along (14) while parity in the spontaneous twin group was higher than in the IVF twin group in our study. This might be the reason why we could not observe the difference between the two groups.

It was observed in this study that risk of preterm birth increased in IVF twin pregnancies compared to spontaneous twin pregnancies. There are several studies conducted with broad series in the literature to support this finding (12, 15,16,17). There are studies which found that cervical length during pregnancy was longer or the same in the spontaneous twins group than in the IVF twins group (10,13). Our study involved no information on cervical length; there was information only on cervical insuffi-

ciency and no such finding was observed in any of the patients. The reason is that only the viable twins were included in our study; it is highly likely that births/abortions occurred before patients with cervical insufficiency could reach viability.

In this study no difference could be shown between the spontaneous and IVF twins groups by low birthweight or very low birthweight. In two different metaanalyses, birthweight was shown to be lower in IVF twins (16,18). It was shown in a study which observed no difference between IVF and spontaneous twins by low birthweight or very low birthweight that the rate of discordance in birthweight was higher in IVF twins than in spontaneous twins (19). In our study, birthweights of the twins were not evaluated in terms of discordance.

Difference between the spontaneous and IVF twin pregnancies by amniotic liquid- and placenta-related abnormalities and antenatal-postpartum bleeding was not shown in this study. There are studies available in the literature which showed that such risks increased in IVF twins (5,20) and showed no difference whatsoever (19, 21). Studies reporting higher cesarean section rates in IVF twins (10) and rates which did not differ (13) have been published in the literature; cesarean section rates did not differ in our study; however, almost every birth was by c-section in both groups in the first place.

As for the neonatal outcome evaluation, low 1st minute APGAR scores were found to be higher rate in the IVF twins group. 5th minute APGAR scores were found to be the same in both groups. Bendsdorp et al. (22) did not find APGAR scores to be different between the two groups while Nassar et al. (23) found the 1st minute APGAR scores and Caserta (13) the 5th minute APGAR scores to be lower in the IVF group. In our study, neonatal mortality was found not to be different between the two groups. Most of the studies comparing the pregnancy outcomes of IVF and spontaneous twins addressed perinatal mortality rates (22, 24,25). Addressing live births, our study took neonatal mortality as basis, and there was only one case of neonatal mortality.

This study was performed to compare pregnancy and neonatal outcome data of spontaneous and IVF twin pregnancies which is a subject yet to be clarified in the literature. The most important limitation to this study is the insufficient number of patients. Not every desired parameter could be included in the study due to data losses. Since there are too many parameters in both groups and they are affected by them individually, it is quite difficult to evaluate the data of such a study. Adolescent and advanced age pregnancies and monozygotic twins were not included in our study to be able to create more homogenous study groups. The study would have been more valuable in the literature if it had been conducted with homogenous and well-defined subgroups and

with a higher number of patients by keeping the record of the whole pregnancy process without any data loss.

In conclusion, it was shown in this study that the risks of preterm birth and low birthweight which are already higher in twin pregnancies than in singleton pregnancies were even higher in the IVF twin pregnancies. It is recommended in accordance with these results that single embryo transfers should be preferred and iatrogenic multiple pregnancies should not be encouraged.

References

1. Kaveh M, Ghajarzadeh M, Davari Tanha F, Nayeri F, Keramati Z, et al. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception. *Int J Fertil Steril*. 2015;8(4):367-72.
2. Elster N. Less is more: the risks of multiple births. The Institute for Science, Law, and Technology Working Group on Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2000;74(4):617-23.
3. Kerin JF, Warnes GM, Quinn PJ, Jeffrey R, Kirby C, Matthews CD, et al. Incidence of multiple pregnancy after in-vitro fertilisation and embryo transfer. *Lancet*. 1983;2(8349):537-40.
4. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503
5. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2015;103(6):1492-508.e1-7.
6. Massenkeil G, Alexander T, Rosen O, Dörken B, Burmester G, Radbruch A, et al. Long-term follow-up of fertility and pregnancy in autoimmune diseases after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Rheumatol Int*. 2016;36(11):1563-1568.
7. Peterson B, Boivin J, Norré J, Smith C, Thorn P, Wischmann, T. An introduction to infertility counseling: a guide for mental health and medical professionals. *J Assist Reproduction Gen*. 2012; 29(3), 243-48.
8. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Human Reprod*. 2011; 26(10), 2878-886.
9. Greil AL, Slauson-Blevins K, McQuillan J. The experience of infertility: a review of recent literature. *Soc Health Ill*. 2010;32(1), 140-62.
10. Barda, G., Gluck, O., Mizrahi, Y., & Bar, J. (2017). A comparison of maternal and perinatal outcome between in vitro fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fet Neo Med*. 2017; 30(24), 2974-977.
11. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(1), 75-84.
12. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3), 330-e1.
13. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;174, 64-9.
14. Savitz DA, Danilack VA, Elston B, Lipkind HS. Pregnancy-induced hypertension and diabetes and the risk of cardiovascular disease, stroke, and diabetes hospitalization in the year following delivery. *Am J Epidemiol*. 2014;180(1), 41-4.
15. Saccone G, Zullo F, Roman A, Ward A, Maruotti G, Martinelli P et al. Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies. *J Matern-Fet Neonatal Med*. 2017; 1-8.
16. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;148(2), 105-13.
17. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328(7434), 261.
18. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(1), 141-52.
19. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Human Gen* 2011;14(1), 98-103.
20. Qin JB, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;105(5), 1180-192.
21. Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Human Reprod Update* 2005;11(6):575-93.
22. Bendsdorp AJ, Hukkelhoven CW, van der Veen F, Mol BW, Lambalk CB, van Wely M. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2016;106(2):371-77.
23. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, et al. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(2),513-18.
24. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181;78-83.
25. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(14), 1940-947.

Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin erken dönem sonuçları ve komplikasyonları

Outcomes and complications of transarterial chemoembolization on colorectal cancer with liver metastases

Muhammet ARSLAN¹ , Serkan DEĞİRMENCİOĞLU² , Muhammed TEKİN HATUN¹ , Atike Gökçen DEMİRAY² 

¹ Pamukkale Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Onkoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz.

Amaç: Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin sağ kalıma etkisini ve işleme bağlı komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ortalama yaşları 63 olan 57 hasta ve 112 transarteriyel kemoembolizasyon işlemi retrospektif olarak tarandı. Dosya kayıtlarından hastaların sağ kalım oranları ve işleme bağlı komplikasyonları değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalar transarteriyel kemoembolizasyon işlemine tolere etti. Hastalarımızda 1 yıllık sağ kalım oranı %58.4, 2 yıllık sağ kalım oranı 26.5 olarak hesaplandı. Ortalama sağ kalım 18.5 ay olarak bulundu. Toplam 32 hastada 62 kez postembolizasyon sendromu olduğu bir hastada ise işlem sonrası hepatik apse olduğu belirlendi.

Sonuç: Kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına uygulanan transarteriyel kemoembolizasyon minimal invaziv ve düşük majör komplikasyon oranlarına sahip bir tedavi yöntemidir. Transarteriyel kemoembolizasyon metastatik karaciğerli kolorektal kanserli hastalarda etkili palyatif bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, metastaz, kolorektal kanser, kemoembolizasyon

Abstract

Background: To retrospectively evaluate the survival rates effectiveness and complications of transarterial chemoembolization on colorectal cancer with liver metastases.

Material and Methods: Fiftyseven patients (mean age 63) and 112 procedures with colorectal cancer liver metastases retrospectively underwent. Survival times and periprocedural complications were assessed.

Results: The treatment was tolerated well by all patients. Survival rate for 1 and 2 years from first transarterial chemoembolization was 58.4% and 26.5%, respectively. Median survival time was 18.5 months. There were 62 times postembolization syndrome in 32 patients after transarterial chemoembolization. One patient had abscess in liver after chemoembolization.

Conclusions: Transarterial chemoembolization is a minimally invasive treatment for liver metastases of colorectal carcinomas and has little major complications. Transarterial chemoembolization is one of an effective palliative treatment for metastatic colorectal cancer.

Keywords: Liver, metastasis, colorectal carcinoma, chemoembolization.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Muhammet ARSLAN

Kınıklı mah. Pamukkale Üniversitesi
Hastanesi Girişimsel Radyoloji Bölümü
Pamukkale/Denizli

Tel: +90 (505) 795 59 60

Fax: +90 (258) 296 60 01

E-mail: dr.marslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 28.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 12.12.2018

Giriş

Karaciğer metastazları kolorektal kanserli hastaların %30'unda görülür ve kolorektal kanserli hastaların ölümlerinin üçte ikisinden sorumludur (1). Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde metastaz sadece karaciğerle sınırlı olduğundan cerrahi ile tam kür için tedavi şansları vardır (2,3). Karaciğer metastazı yaygın olan veya karaciğer hariç diğer uzak organ metastazları bulunan hastalar ise genellikle unrezektabl kabul edilir. Geçmişte bu hastalar için tek seçenek kemoterapi iken günümüzde perkütan ablasyon yöntemleri (radyofrekans ve mikrodalga ablasyonlar) ve transarteriyel tedaviler (kemoembolizasyon, radyoembolizasyon) de tedavide kullanılmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinde tümörü besleyen damara kemoembolizasyon ajanları vererek hem selektif kemoterapi hem de tümörü besleyen arterin embolizasyonunu sağlanmaktadır. TAKE işleminde tümörün yaklaşık %90, normal karaciğer parankiminin ise %25 oranında hepatik arterden beslenmesinden yararlanır. İşlem karaciğer tümöründe nekroza neden olurken normal karaciğer parankimine neredeyse hiç zarar vermemektedir (4). Çalışmamızda karaciğer metastazı nedeniyle opere edilemeyen 53 kolorektal kanserli hastaya yaptığımız 110 TAKE işleminin hasta sağ kalımına etkisini ve komplikasyonlarını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmadan önce hastanemiz etik kurul komitesinden onay alınmıştır. Çalışma sırasında Helsinki Bildirgesi'ne uyulmuştur. 01/01/2012 - 01/09/2017 tarihleri arasında kurumumuz girişimsel radyoloji bölümünde kolorektal kanserli hastalardan karaciğer metastazı nedeniyle TAKE uygulanan hastaların elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenerek çalışma kağıdına kaydedildi. Toplam 57 hastadan elektronik kayıtlarından yeterli verilere ulaşamadıklarımız ve konvansiyonel lipoidollü TAKE yapılanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri tablo 1'de gösterilmektedir. Geriye kalan 53 hastaya yapılmış toplam 110 TAKE işlemi hasta sağ kalımı ve işlem komplikasyonları açısından değerlendirildi. 53 hastanın 1 yıllık, 49 hastanın ise 2 yıllık takipleri yapılabildi.

TAKE işleminden önce hepatik arter varyasyonlarını değerlendirmek ve tümörü besleyen artere navigasyon teşkil etmesi için dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi tetkiki yapıldı. Portal venin açıklığı değerlendirilip, hepatik arteriyel yapılarının orijini (çölyak trunku veya süperior mezenterik arterler) ve hangi seviyeden aortadan çıktığı not edildi. Hastalara vasküler giriş bölgesine lokal anestezi yapıldı. Bunun haricinde anestezi veya premedikasyon uygulanmadı. Vasküler akses ortak femoral artere Seldinger yöntemiyle girilerek sağlandı. 5-f Simmons 1(Cordis, Cardinal Health, San Francisco, CA, USA) kateter ile çölyak trunkus veya süperior mezenterik artere ulaşıldı.

Hepatik artere ve daha distal dallarına 2.7-F mikrokater (Renegade, Boston Scientific, Natick, MA and Progreat, Terumo, Tokyo, Japan) ile ulaşıldı. Antikanser ilaç olarak 100mg irinotekan ilaç yüklenebilir partiküllerle birlikte hastaya verildi. Aynı lobda birden fazla tümör varsa aynı seansta tedavi edilmeye çalışıldı. Her iki lobda da tümör varsa sadece bir lobdaki tümör tedavi edilerek diğer lobdaki tümörün tedavisi 4 hafta sonraya planlandı.

Analizler IBM SPSS Statistics 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik analiz paket programında yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sağ kalım oranları ve TAKE işlemine bağlı komplikasyonlar incelendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Hasta örneklem hacmi düşük olduğunda nonparametrik testler kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan yaşları 44 ile 80 arasındaki 53 hastaya 110 TAKE işlemi yapıldığı tespit edildi. Otuz hastaya TAKE işlemi sadece bir kez yapılırken, 9 hastaya 2 kez, 7 hastaya 3 kez, 2 hastaya 4 kez, birer hastaya da 5, 6, 7 ve 10 kez işlem yapıldığı tespit edildi. Tekrarlayan TAKE işlemlerinin en çok yeni oluşan lezyonlar nedeniyle yapıldığı tespit edildi. İşlem yapılan tümörlerin ortalama boyutu 7.2 cm en büyük tümör boyutu 15,5 cm iken en küçük tümör boyutu 1 cm olarak bulundu. Hastalarımızın sadece 10 tanesinde tek tümör bulunurken hasta başına ortalama 5.07 tümör mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi 22 ay (12-42 ay), hastalarımızın ilk kemoembolizasyon işleminden sonra ortalama sağ kalımları 18.5 ay olarak hesaplandı. İlk TAKE'den sonra 53 hastada 1 yıllık sağ kalım oranı %58.4, 49 hastamızda 2 yıllık sağ kalım oranı % 26.5 olarak hesaplandı.

Komplikasyon olarak 110 işlemde 62'sinde postembolizasyon sendromu görülürken sadece 1 vakada karaciğerde apse oluşumu görüldü. Apsenin hastanın predispozan faktörlerden şeker hastalığına (diyabetes mellitus) sahip olduğu belirlendi. Postembolizasyon sendromu ve hepatik apsedan başka komplikasyon gözlenmedi. TAKE yapılan hastalarımızın demografik bilgileri, sağ kalım oranları ve TAKE işlemi komplikasyonları tablo 2'de belirtilmektedir.

Tartışma

Karaciğerde görülen en sık malign tümör metastazlardır bunlarında büyük bölümü gastrointestinal sistem tümörlerine bağlıdır (4). Gastrointestinal tümörlerden de en sık kolorektal kanserlerin metastazı görülür. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %40'unda karaciğer metastazı görülür (5). Cerrahi rezeksiyona uygun metastazlarda ortalama sağ kalım 28-46 aydır (4,6). Cerrahiye uygun olmayan ve sadece semptomatik tedavi uygulanan karaciğer metastazlarında ise ortalama sağ kalım 8 aydır (4).

TAKE özellikle cerrahi tedavi uygulanamayan malign karaciğer tümörlü hastalarda kullanılan minimal invaziv palyatif bir tedavi yöntemidir. Kolon kanserli hastalarda TAKE'nin sağ kalımı artırdığına dair İngilizce yayınlar bulunmaktadır ancak literatürde Türkçe yayın bulunmamaktadır (7-9).

Tablo 1. Hasta dahil olma ve dışlama kriterleri

Dahil Olma Kriterleri
1.Çalışma kriterlerimiz
Patolojik olarak kolorektal kanser tanısı olanlar
Karaciğer metastazı nedeniyle TAKE uygulanan hastalar
Survey analizi için yeterli süre takibini yapabildiğimiz hastalar (en az bir yıl)
18-85 yaş arası hastalar
2.Transarteriyel kemoembolizasyon kriterleri
Bilgilendirilmiş onam formunun hasta tarafından imzalanmış olması
Portal venin açık olması
Tümörün unresectable olması
Koagülasyon parametrelerinin normal olması (INR<1.5 veya trombosit sayısı>50000/µl)
Kontrast madde alerjisi olmaması
Böbrek fonksiyonlarının normal olması
Sarılık olmaması (serum bilirubini düzeyinin 3 mg 'ın altında olması)
Tümörün karaciğerin 2/3 ünden daha az yer kaplaması
18-85 yaş arasında hastalar
İlaç yüklenilebilir embolizan ajanlarla TAKE yapılan hastalar
ECOG performans skoru 0, 1 ve 2 olan hastalar

Dışlama Kriterleri:

Yukarıda belirtilen inclusion kriterlerini karşımayanlar
Gebelik
Hepatik ensefalopati
Konvansiyonel TAKE yapılanlar

Çalışmamızda ilk yapılan TAKE 'den sonra sağ kalım ortalamamız 18.5 aydı. Semptomatik tedaviye göre TAKE'nin sağ kalımı artırması çalışmamızda en önemli sonuçtu.

Aliberti ve ark. (10) yaptıkları faz 2 çalışmada metastatik karaciğere sahip kolorektal kanserli hastalarda TAKE'nin %78 hastada etkili olduğunu ve TAKE uygulanan hastalarda ortalama sağkalımın 25 ay olduğunu bulmuşlar. Fiorentini ve ark. (11,12) yaptıkları faz 2 ve 3 çalışmalarda irinotekan ile yüklenmiş ilaç yüklenilebilir embolizan ajanlarla yapılan TAKE'nin sadece fluorourasil ve folinik asit (FOLFIRI) alanlara göre daha uzun sağ kalım oranlarına sahip olduğunu kanıtlamış.

Martin ve ark. (13) yaptıkları faz 1 çalışmada 10 kolorektal kanserli ve nonrezektabl karaciğer metastazına sahip

hastalara hem ilaç yüklenilebilir ajanlarla TAKE hem de sistemik fluorourasil ve oksaliplatin (FOLFOX) tedavisi vermişler. Dokuz ve 12 ay sonunda tüm hastalarda parsiyel veya tam yanıt aldıklarını bildirip ortalama sağ kalımı 15.2 ay olarak bulmuşlar. 4 hastada karaciğerdeki tümör cerrahiye veya lokal ablatif tedaviye uygun hale gelmiş. TAKE ve diğer tedavi yöntemlerinin en önemli amaçlarından biri de down-stage sağlayarak hastayı cerrahiye uygun hale getirmektir. TAKE diğer tedavilere engel olmayarak hastalığın evresini azaltabilmektedir(14).

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri, sağ kalım oranları ve işlem komplikasyonları

Özellikler	N	Yüzde (%)
Yaş		
Ortalama	63.47	
SD	10.80	
Cinsiyet		
Erkek	39	73.5
Kadın	14	26.5
Sağ kalım		
Ortalama	18.5	
1 yıl	31	58.4
2 yıl	13	26.5
Komplikasyon		
Postembolizasyon Sendromu*	62	56.3
Karaciğer apsesi*	1	0.9

* Transarteriyel kemoembolizasyon sayısına göre

Karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda kararların multidisipliner yaklaşımlarla onkoloji konseylerinde verilmesi önerilmektedir(15). Tümör çıkarılmaya uygunsa öncelikle cerrahi tedavi önerilmektedir (16). Eğer cerrahiye uygun değilse sistemik kemoterapi, lokal ablatif tedaviler, hepatik arterden kemoteropatik infüzyonu, TAKE ve radyoembolizasyon diğer tedavi seçeneklerimizdir (17). Radyofrekans ve mikrodalga ablasyonda temel strateji radyofrekans ve mikrodalga gibi enerjileri kullanarak tümör içerisinde büyük ısı değişimi yapmak, bu sayede geri dönüşümsüz hücre hasarı meydana getirmek ve çevre sağlıklı dokulara zarar vermeden canlı tümörel dokuyu nekroza götürmektir (18). Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon yöntemleri, metastazlarda cerrahiden sonra ikinci seçenek durumundadır ve en sık kolorektal kanser metastazlarının tedavisinde kullanılırlar (18,19). TAKE ve radyoembolizasyon sistemik kemoterapiye direnci olan hastalarda daha çok tercih edilmektedir. Hem cerrahi olamayan hem de sistemik kemoterapiye yanıtı olmayan hastalarda bile TAKE ve radyoembolizasyon kısmi yanıt verebilmektedir (14,20). Ayrıca her iki lobda multiple lezyonlara da TAKE yapılabilir. Ancak genellikle bir TAKE'de sadece bir lobdaki lezyonlara müdahale edil-

mehtir. Diğer lobda da tümör varsa karaciğer yetmezliğine sebep olmamak için ikinci seans TAKE'de bunlara işlem yapılmaktadır. Biz de hastalarımızın %45'ine tekrarlayan TAKE yaptığımızı bulduk. Tekrarlayan TAKE yapmamızın en önemli nedeni takipte yeni ortaya çıkan tümör iken, her iki lobda tümör olması ve tedavi edilen tümörün takipte tekrar vaskülarize olması diğer sebeplerdi.

TAKE sonrası oluşan komplikasyonlar vasküler ve vasküler dışı olarak ikiye ayrılabilir (21). Vasküler komplikasyonlar vasküler giriş yeri yaralanmaları, hepatik arter yaralanması, pulmoner emboli ve hedef dışı embolizasyonlardır. Vasküler olmayan komplikasyonlar ise postembolizasyon sendromu, hepatik apse ve biliomalar, hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, biliyer striktürler, sepsis, karaciğer rüptürü, safra kesesi rüptürü ve kolesistitdir (21-23). eşit olarak çok sayıda komplikasyon bildirilmiş olsa da majör komplikasyon görülme oranı işlem başına %0.84 olarak bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da majör komplikasyon olarak sadece 1 vakada hepatik apse görülmüştü. En sık görülen komplikasyon olan postembolizasyon sendromunun tedavisi semptomatik olup çalışmamızda işlem başına %56.3 olarak hesaplandı. Bu oran literatürde belirtilen %60-80'e göre biraz düşüktü (24).

Çalışmamız retrospektif olduğu için hasta dosyalarından ulaşabildiğimiz verilerle inceleme yapabildik. Klinik tecrübemiz ile TAKE diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda uygulanan palyatif bir tedavi yöntemi olduğundan sağ kalım oranları daha düşük çıkmış olabilir.

Sonuç olarak kolorektal kanserli hastaların karaciğer metastazlarına TAKE düşük majör komplikasyon oranına sahip güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir. Ayrıca semptomatik tedaviye göre sağ kalımı artırdığı için opere edilemeyen karaciğer metastazlarında palyatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.



Kaynaklar

1. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, et al. Embryonic origin of primary colon cancer predicts pathologic response and survival in patients undergoing resection for colon cancer liver metastases. *Ann Surg* 2018;267(3):514-520.
2. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-684.
3. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96(10):1101-1113.
4. Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: prospective study. *Radiology* 2009;250(1):281-289.
5. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: Factors affecting outcomes a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2016;278(2):601-611.
6. Yoon SS, Tanabe KK. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol* 1998;7:197-207.
7. Tellez C, Benson A and Lyster M: Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998;82:1250-1259.

8. Nishiofuku H, Tanaka T, Matsuoka M, Otsuji T, Anai H, Sueyoshi S, Inaba Y, Koyama F, Sho M, Nakajima Y and Kichikawa K: Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: Results of a phase I/II study. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(1):56-65.
9. Albert M, Kiefer M, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, Stavropoulos SW, Mondschein JI and Soulen MC: Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(2):343-352.
10. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, Pomerri F, Tilli M, Dallara S and Benea G: Transarterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC bead, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011;31(12):4581-4587.
11. Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, et al. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2007;21(6):1085-1091.
12. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1396.
13. Martin R, Scoggins C, Tomalty D, Schreeder M, Metzger T, Tatum C, et al. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naive unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: Results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg* 2012;16(8):1531-1538.
14. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P, Catalano V, Rossi D, et al. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the re-birth. *Anticancer Res* 2014;34:575-584.
15. Eichler K, Zangos S, Mack MG, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Gallus C, et al. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012;41(4):1213-1220.
16. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729-741.
17. Efthimios A, Bakalagos MD, Julian A, Kim MD, Donn C, Young D, et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg* 1998;22:399-405.
18. Akhan Okan, Akıncı D, ifti T. Malign Karaciğer Tmrleri: Perktan Ablasyon. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2016;9(2):1-8.
19. Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akıncı D, Ozkan OS, Hamaloğlu E, et al. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:195-200.
20. Erdogan EB, Ozdemir H, Aydın M. Radioembolization Treatment for Liver Cancer. *Bezmialem Science* 2016;1:25-32.
21. Timothy WI, Clark TW. Complications of hepatic chemoembolization. *Semin Intervent Radiol* 2006;23:119-125.
22. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol* 2006;59:407-412.
23. Tu J, Jia Z, Ying X, Zhang D, Li S, Tian F, et al. The incidence and outcome of major complication following conventional TAE/TACE for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5606.
24. Lima M, Dutra S, Veloso Gomes F, Bilhim T, Coimbra E. Risk factors for the development of postembolization syndrome after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma treatment. *Acta Med Port* 2018;31:22-29.

Successful treatment of paliperidone palmitate induced akathisia with mirtazapine: A case report

Paliperidon palmitat enjeksiyonu sonrası gelişen akatizinin mirtazapinle başarılı tedavisi: Bir olgu sunumu

Hamza AYAYDIN¹ , Şermin Bilgen ULGAR¹ 

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Harran University / ŞANLIURFA

Abstract

Paliperidone palmitate is a long-acting injectable preparation and is indicated in acute and maintenance treatment of schizophrenia. Akathisia is an extrapyramidal symptom characterized by inner restlessness and the need to keep moving. Although β -blockers, benzodiazepines and anticholinergics have been used in the treatment of antipsychotic-induced akathisia, mirtazapine is also effective in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. However, our search of literature did not reveal any cases of use mirtazapine in the treatment of akathisia associated with the use of long-acting antipsychotics. In this case, we used each treatment line to be used in the treatment of akathisia; however, the patient could be stabilized only by mirtazapine.

Keywords: Schizophrenia, Paliperidone palmitate, Akathisia, Mirtazapine, Antipsychotic.

Öz.

Paliperidon palmitat uzun etkili enjekte edilebilir bir preparattır ve şizofreninin akut ve idame tedavisinde endikedir. Akatizi, iç huzursuzluk ve hareket etmeye devam etme gereksinimi ile karakterize ekstrapiramidal bir semptomdur. Antipsikotikle indüklenen akatizi tedavisinde β -blokerler, benzodiazepinler ve antikolinergikler kullanılmasına rağmen, mirtazapinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, literatür taramamızda, uzun etkili antipsikotiklerin kullanımıyla ilişkili akatizi tedavisinde mirtazapin kullanımıyla ilgili bir olguya rastlanmamıştır. Bu olgu rutin akatizi tedavisiyle fayda görmeyip, sadece mirtazapinden yarar görmüştür.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Paliperidon palmitat, Akatizi, Mirtazapin, Antipsikotik

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hamza Ayaydın

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı,
Osmanbey Yerleşkesi, 63290
Haliliye/Şanlıurfa

Tel: +90 (0414) 344 44 44, 4778

Fax : +90 (414) 318 31 90

E-mail: drhamzaayaydin@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 19.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 07.11.2018

This case was presented as a poster at the 28th National Child and Adolescent Psychiatry Congress on May 9-12, 2018.

Introduction

Schizophrenia is a severe, relapsing psychiatric disorder requiring long-term treatment with antipsychotic medications and the treatment process can be challenging at times. Paliperidone palmitate is a long-acting injectable preparation and is indicated in acute and maintenance treatment of schizophrenia and is administered as monthly intramuscular injections (1). On the other hand, long-term injections may lead to several movement disorders including extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia (2). Akathisia is an extrapyramidal symptom characterized by inner restlessness and the need to keep moving.

There are reports indicating that mirtazapine, a 5HT 2A and 5HT 2C blocker is also effective in the treatment of antipsychotic-induced akathisia (3-5). However, our search of literature did not reveal any cases of use mirtazapine in the treatment of akathisia associated with the use of long-acting antipsychotics.

In this paper, we will mention the treatment of a patient with schizophrenia who developed akathisia after paliperidone palmitate injection.

Case Report

An 18 year-old male patient, A.C., who presented with "inability to stay still and restlessness", was seen in the outpatient clinic in company with his mother. The patient had experienced several symptoms for the last one year including introversion, poor self-care, talking to himself, continuously looking at the mirror, run away from home and he had mostly preferred to stay at his room. His family had brought him to another health center since he had stopped eating one week ago. Paliperidone palmitate was injected to the patient intramuscularly (into the deltoid muscle) at a dose of 150 mg, however he developed a variety of symptoms several hours later including inability to stay still, restlessness, hypersalivation, rigidity and torticollis. In the mental health assessment of the patient, he appeared his stated age, he was showing signs of self-neglect, and his cooperation was limited and he was anxious. He was fully oriented to space, time and person. No sensory processing disorder was detected. Thought content was impoverished but he had no hallucinations. His thoughts begin and continue as goal-oriented and he frequently showed deviations from the subject matter and purpose. Connotations were disorganized. Attention was impaired. He had no insights and showed psychomotor agitation. The medical history of patients was otherwise unremarkable. His family history was unremarkable. The patient was admitted to the ward. Laboratory tests including a complete blood count and blood biochemistry, electrocardiogram, electroencephalogram, neuroimaging studies and neurological examination

were within normal limits. According to DSM-5, the patient was diagnosed with schizophrenia, drug-induced acute akathisia, acute dystonia and Parkinsonism. Clinical symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The patient's PANSS scores: positive scale 13, negative scale 37, and general psychopathology scale 61. His initial Clinical Global Impression-Severity of Illness (CGI-SI) score was 6. Barnes Akathisia Scale (BAS) (6) score was 14. He was started on biperiden at a dose of 6 mg daily, propranolol at a dose of 60 mg daily and clonazepam at a dose of 6 mg daily. The signs of dystonia resolved in the second day of therapy however symptoms of akathisia persisted and lorazepam was added to the treatment on the seventh day of the treatment at a dose of 7.5 mg daily, in addition, bornaprine HCl was also added to the therapy at a dose of 12 mg daily, as Parkinsonian symptoms (rigidity, bradykinesia and parkinsonian posture) were intensified. By the 11th day, Parkinsonian signs were resolved, however akathisia symptoms were not adequately improved, therefore clonazepam was discontinued and mirtazapine (in the evening) was added to the therapy at a dose of 15 mg daily. Akathisia symptoms were completely resolved and the patient slept well that night when he was started on mirtazapine. However, the next day the symptoms re-occurred before the midday and another mirtazapine dose (morning dose) was added to the treatment. In the 13th day of the treatment, the BAS score was 0. He scored 3 on the CGI-GI and achieved a PANSS scale total score of 62 (The patient's PANSS scores: positive scale 9, negative scale 22, and general psychopathology scale 31). In the 20th day of hospitalization, upon the recurrence of the symptom of laughing at himself and aggravation of the social isolation (The patient's PANSS scores: positive scale 11, negative scale 29, and general psychopathology scale 43) olanzapine was added to the therapy at a daily dose of 10 mg. However the addition of olanzapine to the treatment further increased the severity of akathisia symptoms. Therefore, considering the propensity of the patient to develop extrapyramidal symptoms, olanzapine was switched to clozapine. Clozapine was started at a dose of 25 mg daily and gradually increased up to 400 mg daily, within 2 months. No further aggravation was observed in the akathisia symptoms for the next two months, after the initiation of clozapine therapy. Mirtazapine was discontinued in the second day of the clozapine treatment and akathisia symptoms did not recur. The patient has a PANSS scale total score of 30 in the follow up visit, 1 month after the discontinuation of mirtazapine (The patient's PANSS scores: positive scale 7, negative scale 7, and general psychopathology scale 16); he scored 2 on the CGI-GI and 0 on the BAS.

Discussion

Paliperidone palmitate is the injectable form of long-acting, sustained-release, depot anti-psychotic paliperidone, an active metabolite of risperidone. As with other second-generation antipsychotics, paliperidone also acts as an antagonist of D2 receptors and serotonin 5HT2A receptors (7). This activity may lead adverse effects including weight gain, orthostatic hypotension and sedation (7).

Also, this drug may lead to movement disorders including extrapyramidal symptoms and tardive dyskinesia (2). Although the pathophysiology of antipsychotic-induced acute akathisia remains unknown, a potential mechanism associated with dopaminergic and serotonergic pathways has been suggested. B-blockers, benzodiazepines and anticholinergics have been recommended in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. At therapeutic doses (30 to 90 mg daily), provides an antidepressant effect as a result of its strong antagonist activity of mirtazapine at presynaptic α -2 adrenergic receptors. Low-dose mirtazapine primarily antagonizes 5-HT2A / 2C and H1 postsynaptic receptors. In a study, it was suggested that antipsychotic-induced akathisia responded antagonistic effect of mirtazapine at 5HT2A and 5HT2C receptors (3). Even, it has been demonstrated that mirtazapine has been superior over propranolol and placebo in the treatment of antipsychotic-induced akathisia (3). In another randomized, double-blind, placebo or propranolol controlled study investigating the effects of mirtazapine in antipsychotic-induced akathisia, higher response rates were obtained with low-dose mirtazapine (15 mg daily) and propranolol (80 mg daily) in comparison to placebo, in patients with akathisia, while mirtazapine was better tolerated than propranolol (4). Furthermore, akathisia was three times less severe in patients who received mirtazapine compared to placebo. In another double-blind, placebo controlled study low-dose mirtazapine (15 mg daily) was found to be effective in neuroleptic-induced akathisia (5).

However, there are publications reporting that mirtazapine (≥ 15 mg/daily) may also cause akathisia (8-10). Our patient was refractory to a number of medication including propranolol, clonazepam and lorazepam but complete recovery occurred after treatment with mirtazapine.

In conclusion, the management of adverse effects associated with the medications used in the treatment of schizophrenia is as important as the treatment of schizophrenia. In this case, we used each treatment line to be used in the treatment of akathisia; however, the patient could be stabilized only by mirtazapine. Mirtazapine should be kept in mind as a potential alternative treatment of patients with akathisia, if β -blockers and anticholinergics cannot be used.

References

1. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Intl J Neuro-psychopharm* 2010; 13: 635–47.
2. Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009; 52: 13–9.
3. Hieber R, Dellenbaugh T, Nelson LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann. Pharmacother* 2008; 42: 841–46.
4. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mirtazapine: A new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1071–77.
5. Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, Schneidman M, Weizman R, Weizman A. Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 305–8.
6. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672–6.
7. Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr* 2004; 9: 6–14.
8. Gulsun M, Doruk A. Mirtazapine-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 :467.
9. Ozyildirim I, Kosecioglu S. Mirtazapine induced tardive akathisia: a case report. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 507.
10. Raveendranathan D, Swaminath GR. Mirtazapine Induced Akathisia: Understanding a Complex Mechanism. *Indian J Psychol Med* 2015; 37: 474.

Sekonder infertil bir kadında dev myom vakası

A case report of giant myoma in a secondary infertil woman

Hacer UYANIKOĞLU¹ , Güler ÇAKMAK¹ , Emine Bihter GÜNDOĞDU¹ 

¹ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Myomlar üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan uterus patolojisidirler. Boyutları genellikle değişken olup, >10 cm olanlar dev myom olarak adlandırılır. 20 cm'den büyük olması ise oldukça nadirdir. Biz bu yazıda sekonder infertilite nedeniyle doktora başvuran ve dev myom (21 cm) tespit edilip tarafımıza yönlendirilen bir olguyu literatür ışığında tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Dev myom, Sekonder infertilite, Myomektomi

Abstract

Myomas are the most common uterine pathologies in women with reproductive age. The size of myomas is generally variable, > 10 cm are called giant myoma. It is quite rare when it is bigger than 20 cm. In this article, we aimed to discuss the case of a woman with giant myoma (21 cm) who was directed to us due to secondary infertility.

Keywords: Giant Myoma, Secondary Infertility, Myomectomy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hacer UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Şanlıurfa/ Türkiye

Tel: +90 535 574 04 25

E-mail: huoglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.09.2018

Kabul tarihi / Accepted: 26.11.2018

Giriş

Leiomyomlar uterusun düz kas hücrelerinden kaynaklanan en yaygın benign tümörleridir. Reprodüktif dönem boyunca sıklığı giderek artar, menopoz sonrası ise sıklık azalır. Büyüklükleri oldukça değişken olup mikroskopik veya çok büyük (dev myom) olabilir (1). Myomlar %50 oranında asemptomatik olmalarına rağmen, menoraji, dismenore, infertilite, abdominal şişme ve bası semptomları ile karşımıza çıkabilir (2). Küçük ve asemptomatik myomlar belli aralarla takip edilebilir fakat büyük myomların tedavisi genellikle cerrahidir (myomektomi ya da histerektomi). Reprodüktif dönemdeki kadınlarda fertilitenin korunması için myomektomi tercih edilmektedir (3). Biz bu olguda sekonder infertilite nedeniyle doktora başvuran ve dev myom tespit edilip tarafımıza yönlendirilen bir olguyu literatür ışığında tartışmayı amaçladık.

Olgu

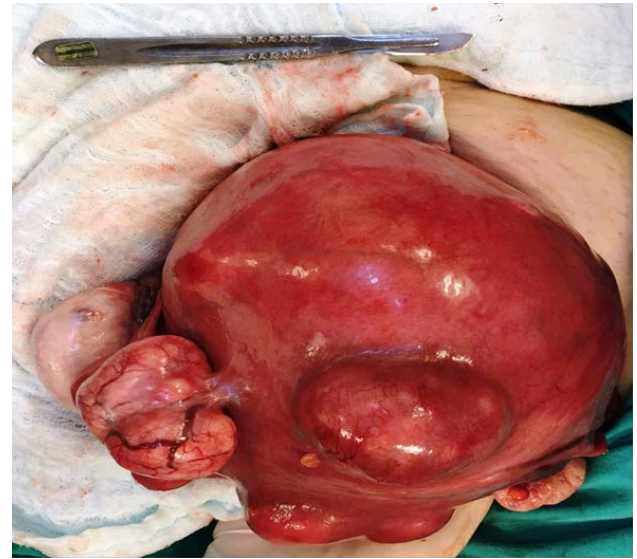
Otuz iki yaşında ikinci evliliği olan bir hasta infertilite şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Daha önceki evliliğinden 1 yaşayan çocuğu olan hasta bu evliliğinde 2 yıldır düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamamış. Obstetrik anamnezinde bir özellik yoktu. Jinekolojik muayenesinde vulva-vajen doğal, serviks silinmiş izlendi. Bimanuel muayenede uterus yaklaşık 25 hafta gebelik cesametinde idi. Yapılan transabdominal USG'de uterusu komple kaplayan bir adet 195 x 80 cm myom ve birkaç adet fundus kaynaklı subseröz / intramural myom tespit edildi. Overler kitle nedeniyle net değerlendirilemedi. Myomların lokalizasyonunu ve çevre dokularla ilişkisini belirlemek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRI) istendi. MRI'da uterus korpus ve fundus bölümünde en büyüğü 210 x 75 cm olmak üzere çok sayıda lobule konturlu kitle izlendi. Hastanın rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, serum elektrolit seviyeleri, biyokimya testleri, hormon profili ve tümör belirteçleri) normal sınırlarda idi. Bu bulgularla hastada dev myom düşünüldü. Hasta ve yakınlarından aydınlatılmış onam alındıktan sonra laparotomik myomektomi planlandı.

Genel anestezi altında göbek altı ve göbek üstü median insizyonla batına girildi. Explorasyonda kitlenin uterus kaynaklı olduğu görüldü (Şekil 1). Bilateral tubalar ve overler normal izlendi. Batındaki yaklaşık 100 cc lik asit mayi aspire edildi. Subserözal ~ 4 cm'lik myom eksize edildi. İntraoperatif kanamayı azaltmak için 16 nolu Foley sonda ile uterus istmik bölgeden çepeçevre bağlandı. Uterus anterior duvardaki intramural ~ 20 cm'lik dev myom endometriyal kavite bozulmaksızın kapsülünden sıyırılarak enükle edildi. Myom tabanı 4 kat zet sütürler ile kapatıldı. Fundustaki çok sayıda intramural myomlar kapsüllerinden enükle edilerek çıkartıldı. Zet sütürler ile kanama kontrolü yapıldı. Batına 1 adet dren yerleştirildi.

Batın serum fizyolojik ile 2 kez yıkandıktan sonra fasya PDS loop ile kapatıldı. Cilt 3/0 vikril ile matres sütürler atılarak kapatıldı.

İntraoperatif kan kaybı minimal düzeyde olup (preop hemoglobin (Hb): 15,05 g/dL, postop 4. saat Hb: 14,16 g/dL) herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Operasyon süresi 90 dakika idi. Çıkartılan myomların total ağırlığı 1909 gr idi (Şekil 2).

Postoperatif klinik izlemde bir sorun çıkmadı ve hasta postop 2. günde taburcu edildi. Patoloji sonucu dejenerasyon bulguları içeren leiomyom olarak geldi.



Şekil.1 Uterus kaynaklı multipl myomlar



Şekil.2 Çıkartılan myomların makroskopik görünümleri

Tartışma

Batın ön duvarının genişleyebilme yeteneği uterus myomlarının çok büyük boyutlara ulaşabilmesine olanak sağlar. Myomların ayırıcı tanısında adenomyozis, hematometra, sarkomlar ve over maligniteleri düşünülmelidir. Literatürde over kanserini taklit eden bir dev myom vakası sunulmuştur (4). Ultrasonografi myom tanısı için tercih edilen ilk basamak görüntüleme yöntemidir. MRI ise myomların saptanması ve karakterizasyonunda ultrasonografiye göre daha sensitiftir. Özellikle büyük myomatöz uterusları değerlendirmede ultrasonografi yetersiz kalabilmektedir. MRI uterus zonal anatomisini mükemmel şekilde göstererek myomların yerleşim lokalizasyonlarını net bir şekilde belirleyebilir. Bu nedenle dev myomlarda myomların sayısını, yerleşim yerlerini, endometriyal kaviteyle ve çevre dokularla ilişkisini daha iyi belirleyebilmek için MRI gerekebilir (5). Olgumuzda jinekolojik muayene ve ultrasonografi ile pelvik kitle tespit edildi fakat kitlenin orijini hakkında yeterli bilgi elde edilemedi. Bu nedenle MRI çekirip diğer organlarla ilişkisini ve kitlenin orijini hakkında yeterli bilgiye ulaşabildik. MRI görüntülerine ek olarak serum tümör belirteçlerini de değerlendirerek malignite ön tanısını ekarte ettik. Myomlar sıklıkla asemptomatikler, fakat myomun yerleşimi ve büyüklüğüne bağlı olarak çeşitli semptomlara neden olabilirler. En sık rastlanan klinik semptom anormal uterin kanamadır (2). Bunun dışında dismenore, kronik pelvik ağrı, infertilite ve çevre organlara bası semptomları (pollaküri, konstipasyon, tenesmus, hidroüreter ve hidronefroz) gibi sorunlara yol açabilirler (6). Bizim olgumuzda anormal uterin kanama, dismenore ve çevre organlara bası semptomları yoktu. Sadece abdominal şişme/rahatsızlık ve hastanın tolere edilebildiği pelvik ağrı mevcuttu. Vakamızın asıl şikâyeti 2 yıldır düzenli cinsel birlikteliğe rağmen çocuk sahibi olamaması idi. Literatürde submüköz myomların endometriyal implantasyonu bozarak infertiliteye sebep olabileceği bildirilmiştir (6). Bizim olgumuzda endometriyal kavite sağlam olmakla birlikte uterus ön duvardaki dev myomun kaviteye ve tubal ostiumlara baskı yaparak spermelerin ve ovumun transportunu engellediğini düşünmekteyiz.

Myomların tedavisi hastanın yaşı, çocuk istemi ve myomun semptomlarına bağlı olarak değişir. Tedavi seçenekleri ekspektan tedavi, medikal tedavi, cerrahi tedavi veya cerrahi yapılamayan hastalarda uterin arter embolizasyonudur (7). Yine nadir de olsa myomlar batın içi kanama veya torsiyon nedeniyle akut batına sebep olup acil cerrahi gerektirebilirler (8). Myom ameliyatlarında kanama fazla olabilir. Cerrahi öncesi hastada anemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Multiple veya dev myomların varlığında cerrahi öncesi arteriyel embolizasyon yapılması da kanama riskini azaltabilir (9). Bizim olgumuzda hastanın yaşı ve fertilite istemi myomektomi planlamamıza sebep oldu. Hastanın preop Hb değeri normal idi. Hastaya arteriyel embolizasyon uygulamadık fakat operasyon sırasında

uterusu istmus seviyesinden foley sonda ile bağlayarak kanamayı minimize ettik. Böylece intraoperatif ve postoperatif kan desteği gerekmedi.

Son yıllarda pek çok cerrah myomların cerrahi tedavisinde minimal invaziv cerrahiye tercih etmektedir. Fakat laparoskopik veya robotik yöntemde myomların batın dışına alınması ancak morselatör ile mümkündür (10). Morselatörün kullanımı ile ilgili FDA 2014'te bir bildiri yayınladı ve myomla ilişkili muhtemel bir occult malignensinin morselatör ile tüm batına yayılabileceğini belirtti (11). Yakın zamanda Glaser ve ark. yaptıkları bir metaanaliz sonucunda laparoskopik myomektominin özellikle fertilite koruyucu cerrahi olarak güvenle uygulanabileceğini ve morselatörün de bazı durumlar hariç (malignensi varlığı veya şüphesi, peri- postmenopozal dönem, ve vajinal veya 5 cm lik minilaparotomi ile çıkarılabilecek myomlar) hastayı bilgilendirerek kullanılabileceğini belirtmişlerdir (12). Olgumuzda hastanın genç olması ve malignite şüphesinin olmamasına rağmen myomun çok büyük olması ve morselatör kullanımı ile ameliyat süresinin çok uzayacağını düşündüğümüzden açık myomektomiye tercih ettik ve uterus koruyucu cerrahi uyguladık.

Sonuç olarak dev myomu olan ve çocuk isteyen hastalar uygun bir merkez, tecrübeli jinekolojik cerrah ve en uygun cerrahi seçenekle tedavi edilmesi gereken özellikli olgulardır.

Kaynaklar

1. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internetbased survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6.
2. Speroff L, Fertz MA. *Clinical Gynaecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 463-9.
3. Sankaran S, Odejinmi F. Prospective evaluation of 125 consecutive laparoscopic myomectomies. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:609-12.
4. Aydin C, Eris S, Yalcin Y, Sen Selim H. A giant cystic leiomyoma mimicking an ovarian malignancy. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:1010-2.
5. Mayer DP, Shipilov V. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 667-725.
6. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systemic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215.
7. Inaba F, Maekawa I, Inaba N. Giant myomas of the uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:325-6.
8. Uyanıkoğlu H, Incebiyik A, Ozturk E. Hemoperitoneum From Spontaneous Bleeding of a Uterine Subserous Leiomyoma: A Case Report. *JCAM* 2015;5:550-1.
9. Nappi L, Matteo M, Giardina S, Rosenberg P, Indraccolo U. Management of uterine giant myoma. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:61-3.
10. IBean EM, Cutner A, Holland T, et al. Laparoscopic myomectomy: a single-center retrospective review of 514 patients. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:485e93.
11. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>. Accessed 16 Nov 2015.
12. Glaser LM, Friedman J, Tsai S, Chaudhari A, Milad M. Laparoscopic myomectomy and morcellation: A review of techniques, outcomes, and practice guidelines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017 Sep 29. pii: S1521-6934(17)30146-3.

G6PD eksikliği olan hastada favizme bağlı aneminin spontan düzelmesi

The anemia improved spontaneously dependent on the favism in patient with G6PD deficiency

Mahmut DEMİR¹, Ahmet GÜZELÇİÇEK¹, Hüseyin GÜMÜŞ¹, Halil KAZANASMAZ¹, Abdullah SOLMAZ¹

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

Öz.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği en sık görülen enzim yetersizliğidir ve G6PD enzimi pentoz fosfat yolunun ilk basamağını katalize eden anahtar bir enzimdir. G6PD enzim eksikliği; klinik olarak yenidoğan hiperbilüribinemisi, akut veya kronik hemoliz gibi bir dizi bozukluklara neden olur. G6PD enzimi pentoz fosfat yolunda ilk adım olan yolu katalize eder ve hücreleri oksidatif hasardan koruyan antioksidanların oluşumuna neden olur. G6PD enzim eksikliği olan hastalarda bazı ilaçlar, bazı metabolik durumlar ve bazı enfeksiyonların etkileriyle kırmızı kan hücrelerinde gelişen oksidatif strese bağlı hemoliz olur. Bu yazıda, G6PD enzim eksikliği ve orak hücre anemisi taşıyıcılığı olan olgumuzda, bakla yeme sonrası gelişen hemolize bağlı oluşan aneminin bakla maruziyeti kesildikten sonra anemisi spontan düzelen bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, Orak hücreli anemi, Favizm, Hemolitik kriz.

Abstract

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme deficiency is the most common enzyme deficiency and the G6PD enzyme is a key enzyme catalyzing the first step of the pentose phosphate pathway. Clinically, G6PD enzyme deficiency causes a series of disorders such as newborn hyperbilirubinemia, acute or chronic hemolysis. The G6PD enzyme catalyzes the first step of the pentose phosphate pathway and leading to the formation of antioxidants that protect cells from oxidative damage. In patients with G6PD enzyme deficiency some drugs, some metabolic conditions and some infections cause oxidative stress-related hemolysis in red blood cells. In this article, we presented a case in which the anemia spontaneously regresses after the exposure of the pine to the anemia due to haemolysis after the eating of the pod in our case with G6PD enzyme deficiency and sickle cell anemia carrier.

Keywords: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Sickle cell anemia, Favism, Hemolytic crisis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mahmut DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey kampüsü. 63300 Şanlıurfa/ Türkiye

Tel: +90 (506) 100 63 10

E-mail: mahdem81@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 10.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 01.11.2018

Giriş

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği X'e bağlı ve resesif olarak geçiş gösteren (1) bir hastalık olup, G6PD enzimi heksoz mono fosfat yolunun ilk basamağını katalize eden kilit bir enzimdir. Eritrositlerde heksoz mono fosfat yolu nikotinamidadeninükleotit fosfat (NADPH)'ının üretildiği tek yer olup, G6PD enzim eksikliğinde bu yolda NADPH üretimi önemli derecede azalmaktadır (2). NADPH'nın eritrositlerdeki en önemli rolü glutatyonu indirgemektir. G6PD enzim eksikliği olanlarda hemoliz yapan maddelerin verilmesi durumunda onların kendisi veya metabolitleri hemolize karşı dayanıklılığı sağlayan redükte glutatyonu oksitleyerek inaktif hale geçirirler. Bunun sonucunda eritrositlerde hemoliz meydana gelir. Hemoliz oluşumundan hemen önce eritrositte redükte glutatyon düzeyi azalır ve okside glutatyonunda artış olur. Eritrosit membran proteinlerindeki sülfidril gruplarının oksidasyonu membran fonksiyonunu bozar ve dalakta, daha ağır durumlarda ise karaciğerde de eritrositlerin erken yıkımına neden olur (3). G6PD enzimi normal olanlarda oksidan madde ile karşılaşma sonrası NADPH aracılığı ile glutatyon metabolizması üzerinden okside glutatyon hızla redükte glutatyon haline dönerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (1, 4-6).

Primakin, aspirin, sulfonamidler gibi bazı ilaçlar, hepatit gibi bazı enfeksiyonlar, metilen mavisi, naftalen gibi bazı kimyasal maddeler ve bakla tüketilmesi ile özellikle yaşlı eritrositlerde hemoliz oluşmaktadır. Hemolizin ağırlığı hastanın maruz kaldığı etken, etkene olan maruziyetin şiddeti ve hastada bulunan enzim düzeyi ile ilişkilidir (1,6). Orak hücre anemisi; β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin S (HbS) oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta HbS'i homozigot durumda taşıyan hastalar için orak hücre anemisi terimi kullanılırken, HbS'i diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları denilmektedir. Bu hastalarda, hemoliz sonucu oluşan anemiye bağlı sarılık, solukluk, hepatosplenomegali görülebilir. Klinik bulguların asıl nedeni hastalığa bağlı meydana gelen vazo - oklüzif, sekestrasyon, hiperhemolitik ve aplastik krizlerdir (7,8).

Bu çalışmada G6PD enzim aktivitesi düşüklüğü saptanan hemolitik kriz nedeniyle anemi gelişen hastanın oksidan maddeler ile teması kesildiğinde tedavi ihtiyacı duymadan spontan düzelebileceğinin vurgulanması amaçlandı.

Olgu

Dış merkeze solukluk, sarılık ve ateş nedeniyle götürülen iki yaşında erkek hastanın Hb:6.9 gr/dl, Hct: %, 23RBC:2.47, MCV:86 fL, RDW: %,24 CRP:1.4mgr/dl, ferritin:71ng/ml, vitamin B12 düzeyi: 438 pg/ml saptanması üzerine kliniğimize sevk edilmiş. Hasta öyküsünde 2 hafta önce 39°C kadar varan ateş yakınmasının başladığı, ateş düşürücülerle ateşinin geçtiği, ayrıca yemekte az

miktarda bakla yediği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 12 kg (25-50 per), boy 84 cm (10-25 per), genel durum iyi olup, ileri derecede solukluk dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Yapılan tetkiklerinde Hb:6,6 gr/dl, Hct:% 21,9 MCV:90 fL, MCHC:30.02g/dl, MCH:27.7pg, RDW: % 24,3RBC:2.37 BK:10600/mm³, Serum Demir:18 μ g/dL, TDBK:363 μ g/dL, T.BİL:0.47mgr/dl, D.BİL:0.19mgr/dl, LDH:324 U/L, Ferritin:91,3, Retikülosit: %0,75, Direk coombs testi negatif, periferik yaymada hipokrom, mikrositer, poikilositoz ve çok az sayıda orak hücreli eritrositler görüldü. Hastadan hemoglobin elektroforezi, G6PD, piruvatkinaz enzim aktivitesi ve osmotik fragilité testi istendi. Aktif hemoliz bulgusu saptanmayan, klinik olarak sorun olmayan hasta ayakta takibe alındı. Bakılan G6PDH enzim düzeyi:1 U/g Hb, piruvat kinaz:336 mU/milyoneritrosit/ml, Osmotik fragilité normal, hemoglobin elektroforezinde HbA:76,1 HbA2:2,3 HbF:1.0 HbS:20.6 olarak saptandı. Yapılan tetkik sonuçlarına göre hastanın orak hücre anemi taşıyıcısı ve beraberinde G6PDH enzim eksikliği olduğu görüldü. Hasta 2 hafta sonra kontrole getirildi. Yapılan tetkiklerinde Hb:11.8 gr/dl, MCV:92.01 fL, MCHC:30.03 g/dl, BK:5.47, Retikülosit: 0,75 % olduğu görüldü.

Tartışma

Normal HbA yapısında bulunan beta-globulin geninde 6. pozisyonunda glutamik asit yerine valin aminoasidinin yer değiştirmesi sonucu oluşan HbS ile hemoglobinin moleküller denge ve çözünürlüğünde büyük değişikliğe yol açar. Deoksi durumundaki HbS polimerize olarak, eriyebilirliği azalırken, akışkanlığıda azalır. Eritrositteki HbS yoğunluğu 30 g/dL'ye ulaştığında yarı katı hale gelerek eritrositin orak şeklini almasına neden olur. Oraklaşmış eritrositler küçük kapilleri geçmek için gerekli şekil değiştirme yeteneğini kaybederler (7,8). Eritrosit zarının katılığı, hemoglobinin polimerizasyonu ve hücre içi hemoglobin düzeyinin artışı gibi etmenlerle kanın akışkanlığı azalır. Orak hücre anemisindeki klinik belirtilerin çoğunluğu kan akışkanlığının azalması ile ilgilidir. Oraklaşma, hücrenin damar endoteline yapışkanlığının artması, dokuların perfüzyonunda azalmaya yol açar. Bu durgunluk dokuda oksijen doygunluğunun düşmesine ve daha sonra oraklaşmaya yol açan kısır döngünün devamına neden olur (7-9). Olgumuzda HbS %20 olarak tespit edildi ve orak hücreli anemi taşıyıcısı olarak değerlendirildi. Hastanın klinik durumu orak hücre taşıyıcılığı ile açıklanamayacağı düşünülerek hastadan G6PD enzim aktivitesi çalışıldı.

Eritrosit enzim defektleri hemolitik anemi nedeni olarak ilk kez G6PD enzim eksikliğinin tanımlanması ile gündeme gelmiştir. Eritrositlerde yaklaşık olarak 15 enzim defektleri tanımlanmıştır. G6PD enzim eksikliği; dünyada en sık görülen, hemolitik anemiye neden olan ve klinik açıdan en önemli enzim defektlerindedir (10). G6PD enzimi bütün

dokularda yaygın olarak bulunurken, en ciddi problemler eritrositlerde eksiklik olması durumunda ortaya çıkmaktadır (11).

G6PD enzim eksikliği dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkilediği tahmin edilmekte, hastalık Afrika kökenli Amerikan toplumunda, Çinliler'de ve Akdeniz bölgesinde daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı Türkiye genelinde %0,5 iken, Çukurova bölgesinde %8,2 oranında görülmektedir (12). G6PD geni X kromozomunun subtelomerik bölgesinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Çoğunluğu nokta mutasyonları olmak üzere nadiren delesyonlara bağlı olarak gelişen 400'den fazla varyantı saptanmıştır (6,12,13). Bu nedenle farklı varyantlar ve klinik fenotipler ortaya çıkmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü G6PD enzim eksikliğini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (14).

Sınıf-I: Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır ve kronik hemolitik anemi görülür (Şikago varyant).

Sınıf-II: Şiddetli enzim eksikliği (%1-10) vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara sekonder) akut hemolitik anemi saptanır (Akdeniz, mahidol varyant).

Sınıf-III: Orta derecede (%10-60) hafif enzim eksikliği ve ilaçlarla ve enfeksiyonla birlikte ılımlı hemoliz görülenler.

Sınıf-IV: Normal aktivitesi (%60-150) Çok hafif enzim eksikliği vardır ve hemoliz görülmemeyen.

Sınıf-V: Enzim aktivitesi yüksek (%150 üzerinde) (Hektoen varyant) olanlar.

Ülkemizde görülen G6PD enzim eksikliği; beyaz ırkta en sık görülen ve ağır hemolize yol açan Akdeniz tipidir (15). Akdeniz varyant görülen homozigot erkek ve kadın hastalarda enzim aktivitesi normalin %5'inin altındadır. Heterozigot kadınlarda enzim düzeyi normal bile saptansa lyonizasyon(X kromozomu inaktivasyonu) nedeniyle klinik bulgular görülebilmektedir (16). Sıklıkla bakla tüketimine bağlı akut ve şiddetli hemolitik kriz ve bu duruma bağlı ölüm görülebilmektedir (6).

G6PD enzim eksikliğine bağlı aneminin spesifik bir tedavisi olmayıp, genellikle hemoliz kısa süreli ve geçicidir. G6PD eksikliğinin ana tedavisi; enfeksiyonlar, birtakım ilaçlar, bakla tüketimi veya bakla polenlerinin inhale edilmesi oksidan strese neden olabilecek durumlardan kaçınmaktır. Bakla (*vicia faba*) G6PD enzim eksikliği olan bireylerde hemolitik anemiye yol açan tek bitki olup, bu bitkinin neden olduğu hemolitik anemi tablosuna favizm denilmektedir. Favizmin klinik bulguları 1- 5 yaş arasındaki erkek çocuklarda, sıklıkla bakla yenmesinden 5-24 saat sonra ortaya çıkar. Hemoliz sonucu gelişen anemi genellikle ani ve çok şiddetli olabilmekte, böbrek yetmezliği bile gelişebilmektedir (6, 17). Favizm tablosu oluşan hastalar, kesin olarak G6PD eksikliğine sahiptirler. Ancak G6PD eksikliği olan her hasta, bakla yediğinde favizm tablosu gelişmeyebilir (18). Hemolitik krize neden olan G6PD enzim eksikliği ile birlikte genetik etkenlerin varlığı

söz konusudur. Tüm tipler baklaya duyarlı değildir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Akdeniz tipi favizm ile bağlantılıdır(19).

Olgumuzda 2 haftadır devam eden enfeksiyon bulgusu ve yemekte az miktarda bakla yeme öyküsü mevcut. Buna bağlı olarak hastada hemoliz oluşmuş olabileceği düşünüldü. Hemolize bağlı hastanın gelişte kırmızı küre sayısında ve hemoglobinde belirgin düşme saptandı. Bu durum enzim aktivitesi düşük olan yaşlanmış eritrositlerin hemolize olmasına bağlandı. İki hafta sonra herhangi bir tedavi verilmeden hastanın kırmızı küre sayısında ve hemoglobinde düzelme olması ise; enfeksiyon ve bakla yeme gibi oksidan durumların sonlanması, okside hemoglobinin yok olması ve eritrositlerde hemolizin son bulmasıyla hastalığın bulguları kendiliğinden sonlandı.

Sonuç olarak; G6PD enzim eksikliği olan hastalar hiperhemolitik veya aplastik krizde iken hemoglobin seviyelerindeki düşüş, krizin son bulmasıyla normale gelebileceği ve gereksiz kan transfüzyonunu önleyebileceği bilinmelidir.

Kaynaklar

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64- 74.
2. Telefoncu A, Telefoncu F. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesine primaquine'nin etkisi. *Tr J MedicalSci* 1989; 14:57-63.
3. Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease, 1985. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt-2, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991:720-724.
4. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık 2000:155-156.
5. Weksler BB, Moore A, Tepler J. Hematology. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH Jreds. *Cecil Essentials of Medicine*. USA: WB SaundersCo., 1990:342-403.
6. Nathan DG, Orkin SH. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2009: 883-900.
7. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. In: *Hematology Basic PrinciplesandPractise*. 5th ed. Churchill LivingstoneElsevier 2009: 565-602.
8. Wang WC. Sick cell anemia and other sickling syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2009: 1038-82.
9. Philip Lanzkowsky. Hemolyticanemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. Amsterdam: ElsevierAcademicPress, 2005: 136-98.
10. Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease, 1985. Çev: kurul, Fizyopatoloji cilt-2, Ankara:Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1991:720-724.
11. Tamer I, Ünal B, Aksoy K. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği gözlenen olgularda eritrosit zarı Na⁺- K⁺/Mg⁺⁺ adenozin 5'-trifosfataz, eritrosit süperoksiddismutaz ve plazma malondialdehid düzeyleri. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1998; 23:114-118.
12. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Turk J Hematol* 2008; 25:1-7.
13. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new

- mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2012;48:154-65.
14. 14. Glucose-6-phosphate dehydrogenase defic ency. WHO working group. *Bull World Health Organ* 1989; 67: 601-11.
 15. 15. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: The genotypephenotype association. *Blood Rev* 2007;21:267-83.
 17. 16. Manco L, Pereira J, Relvas L, Rebelo U, Crisóstomo AI, Bento C, Ribeiro ML. Chronic hemolytic anemia is associated with a new glucose-6-phosphate dehydrogenase in-frame deletion in an older woman. *Blood Cells Mol Dis* 2011;15:288-93.
 18. 17) Wolfe L, Manley PE. Disorders of erythrocyte metabolism including porphyria. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. Third ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006: 171-212.
 19. 18) G6PD Enzym in Hemolytic Anemia. H.Doğan, M. İkbal, İ. Pırım. *EAJM*: 39, Aralık 2007, 214 – 218.
 20. 19) İlgen Şaşmaz. Glüköz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği. *Türk Ped Arş*. 2009; 44 Özel Sayı: 35-38.

Improvement in school failure in a child after EMDR therapy of a mother

Bir annenin EMDR terapisi sonrası çocuğunun okul başarısızlığında dramatik düzelme

Şermin BİLGEN ULGAR¹ , Hamza AYAYDIN¹ 

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Harran University, Sanlıurfa, Turkey

Abstract

School failure is presence of difference between capacity and grade of student, which is a complex and multifaceted condition. It has been shown that although underlying psychiatric diseases may play role, familial factors are also important in school failure. Sexual abuse is defined as sexual behavior between a child and adult or between two children, one of which is markedly older or is using force for sexual behavior. The individuals subjected to sexual abuse at childhood often experience problems in familial and social relationships at early period. In addition, negligence or avoidance behaviors can be seen against their partner or children at adulthood. We report dramatic improvement in school failure and depression in a child in whom EMDR therapy was provided to mother with history of sexual abuse in addition to treatment of child.

Key words: School failure, Sexual abuse, EMDR, Depression, PTSD

Öz.

Karmaşık ve çok yönlü bir karaktere sahip olan okul başarısızlığı, öğrencinin sahip olduğu düşük notlar ile kapasitesinin arasında bir farklılığın bulunmasıdır. Okul başarısızlığında altta yatan psikiyatrik bozukluklar etken olabilmekle birlikte ailesel faktörlerinde önemli olduğu gösterilmiştir. Cinsel istismar; bir çocuk ve bir yetişkin arasındaki ya da birinin diğerinden yaşça önemli ölçüde daha büyük olduğu veya birinin diğerine zor kullandığı iki çocuk arasında meydana gelen cinsel davranış olarak adlandırılmaktadır. Çocuklukta cinsel istismara uğramış bireyler, erken dönemde, sıklıkla aile ve sosyal ilişkilerinde zorluklar yaşayabilmektedir. Ayrıca bu bireylerde yetişkin dönemde, eş ve çocuklarına karşı ihmal ve kaçınma davranışı gözlemlenebilmektedir. Biz bu yazıda, çocuğun tedavisine ek olarak cinsel istismar öyküsü olan anneye EMDR terapisi verildikten sonra çocuğun okul başarısızlığı ve depresyonundaki dramatik düzelden bahsettik.

Anahtar kelimeler: Okul başarısızlığı, Cinsel istismar, EMDR, Depresyon, PTSS

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şermin BİLGEN ULGAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Osmanbey Yerleşkesi, 63290 Haliliye/Şanlıurfa

Tel: +90 (414) 344 44 44 - 4827

Fax: +90 (414) 318 31 90

E-mail: serminbilgen@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.10.2018

Kabul tarihi / Accepted: 22.11.2018

This case was presented as a poster at the 28th National Child and Adolescent Psychiatry Congress on May 9-12, 2018.

Introduction

School failure is presence of difference between capacity and grade of student, which is a complex condition. Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), conduct disorder (CD), specific learning disability (SLD) and intellectual disability (ID), and familial factors are important in school failure. In the family, especially in the presence of psychological pathology in the mother (i.e maternal depression), the child's school success and social relations can be adversely affected (1). The individuals subjected to sexual abuse at childhood often experience problems in familial and social relationships as well as depression, anxiety disorder (AD), posttraumatic stress disorder (PTSD) and immune system alterations at early period (2). In addition, depression, PTSD, AD, and dissociative disorders may be common at adulthood. In addition, negligence or avoidance behaviors can be seen against their partner or children. Today, in addition to pharmacotherapy and psychotherapy, Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) has become a commonly used method with rapid response in the treatment of individuals subjected to sexual abuse (3).

Here, we discussed dramatic improvement in school failure and depression in a child in whom EMDR therapy was provided to mother with history of sexual abuse in addition to treatment of child.

Case Report

A 6-year old boy (second of two children attending to grade 1) presented to outpatient clinic with "school failure" by referral of his teacher. The mother reported that academic achievement was poorer than his peers; that he was unable to read, and that he seemed unhappy. The teacher mentioned that he had disinterest to lessons, forgetfulness and that he didn't do homework and was unable to learn letters despite end of session but he could able to learn readily when he focused on; and that he had poorer academic achievement than his peers. In teacher form, it was suggested that father was irresponsible and mother was unable to care sufficiently with her child although the patient was silent and passive in relationship with peers. In the interview with children, it was found that the patient wants to do homework but his parents don't help him, that he is unhappy and concerned due to dispute between parents, and that he is unable to focus on lessons because of concerns about his mother. The mother was working as a home worker while father was a technician in a construction company. In Atilla Turgay ADHD Symptom Rating Scale (4) completed by teacher, total score was 13 while inattention and hyperactivity scores were 11 and 2 in the child, respectively. In WISC-R, total IQ score was 89 while verbal and performance IQ scores were 86 and 93, respectively. The patient could learn when he concentrated; thus, the diagnosis of Spe-

cial Learning Disability(SLD) was excluded. In psychiatric assessment, physical development was poorer according to age and he had avoidant appearance. He had depressive mood. There was a decrease in speech, attention and concentration. No perception disorder was detected. He thought that his mother doesn't love him. He had no suicidal thought. There was no abnormal finding in history but there was substance abuse in father and depression and PTSD in mother in the family history. Together with these findings, it was considered that school failure was associated to depression rather than ADHD since depressive symptoms were escalated by school and inattention symptoms were related to worsening in depressive symptoms. In the family interview, it was found out that the mother couldn't adopt the patient as her son; thus, she exhibited detachment to him but she had no such problem with her daughter; that she often yells to the patient without reason; and that daily activities such as bathing or dressing were performed by father since infancy. In addition, the mother reported that she didn't help to his son in homework. When the reason was investigated, it was found that the mother was subjected to sexual abuse by her father upon 15 years of age for 2 years. In psychiatric assessment, the mother appeared to be plaintive and older than actual age. She had depressive mood with decreased attention and concentration. No perception abnormality or delusional problem was detected. She had ideas of insecurity and avoidant to men and not being a good mother and partner. She had sleep disorders and flashbacks about sexual abuse subjected. She also had passive suicidal thoughts. The mother was diagnosed as PTSD and depression according to DSM-5. The depressive state in child was considered as reflection of trauma in mother and disinterest of family. Since father was passive in the child's care, it was planned to ensure participation of mother to treatment process. For this purpose, EMDR therapy was planned in mother for traumatic experience in addition to supportive psychotherapy in the child. No additional psychiatric medication was given. In first session, secure place exercise was studied in accordance to EMDR protocol. For EMDR, the scene was reported as a cold, dark room where father approaches to her by keeping her mouth close while emotions were reported as fear and embarrassment. The negative cognition was "I am a bad person", while desired positive cognition was "I did my best". The bodily feeling was reported as chest pain. The VOC score was 6 while subjective discomfort (SUD) level was 10. As the patient couldn't adapt to eye movements the session proceeded with tapping (bilateral stimulation by tapping). No regression was observed in SUD during 90-min session; thus, the mother was asked to move secure place and session was completed by relaxation exercises. After a week, the

second session proceeded with eye movements. The patient reported that her experiences were regressed and they lost were less vigorous with fogging of picture. The SUD level was decreased to 4. In the third session, SUD level was decreased to 0 and VOC score was reported as 7. The original picture was reprocessed. The patient had no complaint and developed the cognition "I did my best". After three weeks in the fourth session, the mother reported that she felt better; that she had no detachment to her son, rather, she was able to help in bathing or dressing his underwear; that she was helping his homework and having fun with the patient. In the control visit on month one, it was found that teacher reported that the child was more attentive willing in lessons; that he learned letters and began to read; and that he was able to form friendship with peers. In Atilla Turgay ADHD Symptom Rating Scale (4) completed by teacher, total score was 4 while inattention and hyperactivity scores were 3 and 1 in the child, respectively. In the control visit on month 3, it was observed that acquisitions were maintained in both mother and child.

Discussion

Here, we presented dramatic recovery of academic success and depressive symptoms in a child with school failure and depression developed in relation with maternal PTSD and depression caused by sexual abuse at childhood by EMDR technique in the mother.

In sexual abuse cases, it is well-known that the child is abused by familiar persons in particular. In most cases, the perpetrator is father in sexual abuse within family and it has been reported that father-daughter relationship is most common type of incest (5). When compared other types of abuse, incest should be considered since factors such as occurrence of sexual abuse within family, being unacceptable community and fear for decomposition of family make it difficult to reveal incest and incest causes more severe and long-term damage in victims. Thus, sexual abuse subjected at adolescence affected mother by detachment and defensive behaviors to her son in a direct manner while it affected child by depressive symptoms, school failure and social problems in indirect manner.

EMDR is a psychotherapy technique that is used in the treatment of ADs and obsessive-compulsive disorder as well as traumatic experiences such as sexual abuse (6). The EMDR is a simple method that can be effective by 3 or 4 sessions of 90 minutes (3). In a 23-years old woman, PTSD was developed due to rape occurred 5 years ago and she was suffering from refractory depressive mood, repeated suicide attempts, aggression and insomnia. In this case, scenes related to traumatic experiences were neutralized after single session EMDR and related negative affection and cognitions disappeared completely

(7). We also achieved improvement in PTSD symptoms, suicidal thoughts and depressive symptoms after 3 sessions of EMDR. Thus, detachment to his son was recovered and the relationship between mother and son was restored, providing significant contribution to treatment of child by resulting in recovery of depressive symptoms and rapid progression in academic success.

It was shown that social and academic failures are associated to depression at childhood (8). For social problems, interpersonal problems such as peer rejection (9), interruption of friendship (8, 10), and relationship problems are strongly linked to depression. In our case, it may be thought that interrupted friendship and school failure can also contribute to depression in addition to association to maternal status.

Maternal depression can also have a significant impact on the child's social life, academic skills and behaviors. In one of these studies, it was reported that mothers with depression had lower academic performance, difficulties in peer relationships and behavioral problems (1).

When assessing children presented with school failure, it is essential to provide interventions aiming underlying cause. In our case, response to treatment would be delayed or even treatment goal could never be achieved by treatment of child if underlying cause couldn't be identified.

In conclusion, in children presenting with school failure, although ID, ADHD, CD or SLD are considered preferentially, sexual abuse should also be questioned in family if suspected. This case emphasizes the importance of parents' approach to children, psychiatric evaluation of family member who is responsible from school issues, treatment of family member if he/she has psychiatric problems, and its effect on academic failure and mental health of children presenting with school failure.

References

1. Wright CA, George TP, Burke R, Gelfand DM, Teti DM. Early Maternal Depression and Children's Adjustment to School. *Child Study Journal* 2000; 30: 153-168.
2. Ayaydın H, Abalı O, Akdeniz NO, Kok BE, Gunes A, Yildirim A, et al. Immune system changes after sexual abuse in adolescents. *Pediatr Int* 2016; 58: 105-112.
3. Carlson BE. The most important things learned about violence and trauma in the past 20 years. *J Interpers Violence* 2005; 20: 119-126
4. Ercan ES, Amado S, Somer O, Çikoğlu S. Development of A Test Battery for the Assessment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Turk J Child Adolesc Ment Health* 2001; 8: 132-145.
5. Sahin F, Tasar MA. Sexual abuse and incest. *Turk Arch Ped* 2012; 47(3): 157-162.
6. Shapiro F. *Eye Movement Desensitization And Reprocessing: Basic Principles, Protocols And Procedures*, 2nd Edition, Newyork: Guilford Press, 2001; 4: 126
7. Coskun A, Kaya B. Adolesan yaşta kronik bir TSSB olgusunun EMDR ile sağaltımı. *Turkey Psychiatric Association 19th Annual Meeting and Clinical Training Symposium, Abstract Book*, 6-9 May 2015, Kuşadası, Miki Press, 2015. P. 19-25

8. Eley TC, Stevenson J. Specific life events and chronic experiences differentially associated with depression and anxiety in young twins. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 383–394.
9. Panak WF, Garber J. Role of aggression, rejection, and attributions in the prediction of depression in children. *Dev Psychopathol* 1992; 4: 145–65.
10. Rudolph KD. Gender differences in emotional responses to interpersonal stress during adolescence. *J Adolesc Health* 2002; 30: 3–13.