



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



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

ISSN 1304-9623 | e-ISSN 1309-4025

BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

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

EDİTÖRLER / Editors

Prof.Dr. Fuat DİLMEÇ
Doç.Dr. M. Emre ERKUŞ
Doç.Dr. Feridun AKKAFİ
Doç.Dr. M. Ali EREN
Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFİRAT

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 GANİDAĞLI - 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 HILALİ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - 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 BÜYÜKFİRAT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Osmanbey Kampüsü, 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 yayınlar.

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 yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış 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) 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.

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. Bununlar 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 nâfiz 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 16, Sayı 1, 2019
Vol Issue

Araştırma Makalesi / Research Article

1. The investigation of oxidative stress parameters in patients with lipoid proteinosis
Lipoid proteinosis hastalarında oksidatif stres parametrelerinin araştırılması
Sayfa 1-7
Hakim ÇELİK, Mustafa AKSOY, İsa AN, İsmail KOYUNCU
2. Silikozis tanılı seramik işçilerinde kan tiroid hormon düzeyinin değerlendirilmesi
Evaluation of Blood Thyroid Hormone Level in Ceramic Workers Diagnosed with Silicosis
Sayfa 8-12
Mevlüt KARATAŞ
3. Koagülasyon testlerinde optik ve mekanik pıhtı yöntemlerinin karşılaştırılması
Comparison of optical and mechanical clot detection methods in coagulation analyses
Sayfa 13-16
Esin AVCI, Müjgan ERCAN, Şahika ÖZCAN, Onur BAHÇECİ
4. Obez adolesanlarda tiroid hormon düzeyleri ve vücut kompozisyon değerlerinin incelenmesi
Investigation of thyroid hormone levels and body composition values in obese adolescents
Sayfa 17-23
Sedat BULUT, Selçuk AKIN, İhsan ÇETİN, Elif DEĞİRMEN, Umut DURAK
5. Çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen sepsis olgularının geriye dönük analizi
Retrospective analysis of sepsis cases in pediatric intensive care unit
Sayfa 24-28
Abdullah SOLMAZ, Ahmet GÜZELÇİÇEK
6. Testiste kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan hastaların değerlendirilmesi
Evaluation of patients who underwent radical orchiectomy due to testicular mass
Sayfa 29-32
Bülent Kati, Eser ÖRDEK, Adem TUNÇEKİN, İbrahim Halil ALBAYRAK, Halil ÇİFTÇİ, Ercan YENİ
7. Herpes zoster infection in childhood: prospective evaluation of 21 cases
Çocukluk çağında Herpes zoster enfeksiyonu: 21 olgunun prospektif değerlendirilmesi
Sayfa 33-36
Murat ÖZTÜRK, İSA An, Mustafa AKSOY
8. Kronik hepatit B enfeksiyonunda fibrozisi belirlemede Noninvaziv King, Bonacini, FibroQ Testlerin etkinliği
Efficacy of Noninvasive King, Bonacini, FibroQ Tests in determining fibrosis in chronic hepatitis B Infection
Sayfa 37-41
Kadri ATAY
9. Derinin tümöral lezyonlarının değerlendirilmesi: retrospektif çalışma
Evaluation of tumoral lesions of the skin: a retrospective study
Sayfa 42-45
Erhan AYHAN
10. The relationship between admission time, mode of transfer, and outcome in patients with stroke
İnme geçiren hastaların başvuru saatleri, transfer şekilleri ve sonuçlarını arasındaki ilişki
Sayfa 46-50
Murat Mert ATMACA
11. Retrospective analysis of surgical complications in 216 consecutive cochlear implantation series
Ardışık 216 koklear implantasyon serisinde cerrahi komplikasyonların retrospektif analizi
Sayfa 51-56
Mustafa ÇELİK

12. Are current criteria eligible for active surveillance in patients with localized prostate cancer?
Lokalize prostat kanserli hastalarda aktif kriterler mevcut kriterler uygun mu?
Sayfa 57-62
Sacit Nuri GORGEL, Yiğit AKIN, Osman KÖSE, Yüksel YILMAZ, Esra Meltem KOÇ, Serkan ÖZCAN, Enis Mert YORULMAZ
13. Genetik Durum Varlığı ile Konjenital Kalp Hastalıkları Birlikteliği: Cerrahi Sonuçlar Nasıl Etkilenir?
Congenital Heart Diseases in association with genetic abnormalities: How are the surgical results?
Sayfa 63-69
Okan YILDIZ, Erkut ÖZTÜRK, Onur ŞEN, Sertaç HAYDİN
14. Geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası fibromyalji sendromu tanısı alan hastalarda cerrahi skar dokularına uygulanan lokal anestezi enjeksiyonunun etkisinin değerlendirilmesi
Evaluation of the effect of local anesthetic injection on surgical scar tissues in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome after surgical intervention
Sayfa 70-76
Turgay ALTINBILEK, Sadiye MURAT
15. Pes ekinovarus hastalarına uygulanan cerrahi tedavilerin erken klinik ve radyolojik sonuçları
Early clinical and radiological results of surgical treatments for pes equinovarus patients
Sayfa 77-81
Bakın Volkan ÇETİN, Mehmet Akif ALTAY, Serkan SIPAHIOĞLU, Uğur Erdem İŞKAN, Celal BOZKURT, Baran SARIKAYA, Cemil ERTÜRK
16. Ortopedi hekimlerinin istenmeyen perioperatif hipotermi hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi
Evaluation of knowledge levels and attitudes of orthopedic physicians about unwanted perioperative hypothermia
Sayfa 82-88
Ömer Faruk Boran, Ali Eray Günay
17. Açık parsiyel nefrektomi deneyimlerimiz ve literatürün gözden geçirilmesi
Our experiences of the open partial nephrectomy and review of the literature
Sayfa 89-92
Erbay TÜMER, Mehmet Eflatun DENİZ, Umut ÜNAL, Güçlü GÜRLEN, Adem ALTUNKOL, Nevzat Can ŞENER, Zafer Gökhan GÜRBÜZ
18. Are there any predictive findings for surgical intervention need in urinary system stones?
Üriner sistem taşı için girişim gereksinimini öngören faktörler var mıdır?
Sayfa 93-96
Erkan ARSLAN, Eyyüp Sabri PELİT
19. Subskapularis ve biceps tendonlarının MRG ve share-wave ultrason elastografi ile değerlendirilmesi
Evaluation of subskapularis and biceps tendons by MRI and share-wave ultrasound elastography
Sayfa 97-100
Dilek Şen DOKUMACI, Mesut ÇETİN, Abdurrahim DUSAK, Adem AĞYAR, Hakim ÇELİK, Sunay Sibel KARAYOL
20. Harran Üniversitesi gastroenteroloji kliniğinde özofagogastroduodenoskopi yapılan olguların demografik verilerinin analizi: 5 yıllık seri
(Özofagogastroduodenoskopi sonuçlarımız)
Demographic data analysis of cases with esophagogastroduodenoscopy in our gastroenterology department: 5-year series
(Our esophagogastroduodenoscopy results)
Sayfa 101-104
Zehra CEVHERİ AĞAN, Çiğdem CİNDÖĞLU, Veyysel AĞAN, Ahmet UYANIKOĞLU, Necati YENİCE
21. Amniyosentez işlemi, uterin ve umbilikal arter doppler ölçümlerinde değişiklik yaratır mı?
Does amniocentesis process, change the uterine and umbilical arterial doppler measurements?
Sayfa 105-110
Ahmet COŞKAN, Görken SEL, Mehmet İ. HARMA
22. Şanlıurfa'da 0-6 aylık bebeklerin sadece anne sütü alma durumları ve etkileyen faktörler
Breastfeeding status of 0-6 month old infants and the effective factors in Şanlıurfa
Sayfa 111-116
Özlem GÜNER, Fatma KORUK
23. Dental travmada kullanılan farklı splint tiplerinin periotest yöntemi ile değerlendirilmesi
The evaluation of different splint types used in dental trauma with periotest method
Sayfa 117-122
Mehmet Sinan DOĞAN, Abdulsamet TANIK, Ahmet ARAS, Osman ATAŞ, Abdullah Emre KARAALİ, Ayşe GÜNAY

24. Cep telefonu maruziyetinden kaynaklanan Radyofrekans elektromanyetik alanın apoptoz üzerine etkisi
Impacts of radio-frequency electromagnetic field from mobile phone exposure on apoptosis
Sayfa 123-129
Mehmet Zahid TÜYSÜZ, Handan KAYHAN, Atiye Seda YAR SAĞLAM, Emin Ümit BAĞRIAÇIK, Munci YAĞCI, Ayşe Gülnihal CANSEVEN
25. Bebeklik döneminde formül mama ile beslenme alerjik rinit riskini artırır mı?
Does formula-feeding in infancy increase the risk of allergic rhinitis?
Sayfa 130-133
Alper ŞEN, Yavuz GÜLER
26. Non-obstrüktif azospermik hastalarda mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu ilk sonuçlarımız: harran üniversitesi üroloji kliniği
The first report from Harran University Department of Urology on microscopic testicular sperm extraction results in non-obstructive azoospermic patients
Sayfa 134-138
Eyyup Sabri PELİT, Halil ÇİFTÇİ
27. Evaluation Of The Retromolar Canal And Foramina Of The Mandible With Cone-Beam Computed Tomography
Mandibuler Retromolar Kanal ve Foramenin Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi
Sayfa 139-142
Nihat LAÇIN, Birkan TATAR, İlknur VELİ, Emre AYTUĞAR
28. Kulak burun boğaz hekimlerine yapılan konsültasyon nedenleri ve sonuçları: retrospektif bir analiz
Causes and consequences of consultation to ear nose throat physicians: a retrospective analysis
Sayfa 143-147
Serkan KAYABAŞI, Fatih GÜL
29. Negatif basınçlı yara tedavisinin diyabetik ayak ülseri iyileşmesi üzerine etkileri: tek merkez deneyimi
The effects of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcer healing: single center experience
Sayfa 148-153
Ali Erdal GÜNEŞ, Mehmet Ali EREN, Tevfik SABUNCU
30. The effect of lung ventilation on total oxidative condition, total antioxidant capacity and oxidative stress index during cardiopulmonary bypass
Kardiyopulmoner bypass sırasında akciğer ventilasyonunun total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi
Sayfa 154-158
Mahmut PADAK, Mustafa GÖZ, Reşat DİKME, Mehmet Salih AYDIN, İsmail KOYUNCU, Ömer GÖÇ

Olgu sunumu / Case Report

1. Ailesel Parrot Hastalığı Salgını; Olgu sunumu
Outbreak of Familial Parrot Disease; Case report
Sayfa 159-162
Tahsin KARAASLAN, Cumali KARATOPRAK, Esra KARAASLAN
2. Retrokaval üreter nedeniyle yapılan laparoskopik üreteroureterostomi
Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter
Sayfa 163-166
Eser ÖRDEK, Halil ÇİFTÇİ, Bülent KATI, Eyyup Sabri PELİT, İsmail YAĞMUR, Mehmet DEMİR

Editöre Mektup / Letter to Editor

1. Trisiklik antidepressan zehirlenmeleri
Tricyclic antidepressant intoxication
Sayfa 167-168
Ömer SALT, Mustafa Burak SAYHAN

The investigation of oxidative stress parameters in patients with lipoid proteinosis

Lipoid proteinozis hastalarında oksidatif stres parametrelerinin araştırılması

Hakim ÇELİK¹, Mustafa AKSOY², İsa AN³, İsmail KOYUNCU⁴¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye³Sağlık Bakanlığı, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Abstract

Background: This study aims to investigate the role of oxidative stress in pathogenesis of Lipoid Proteinosis (LP) by measuring the parameters of serum oxidative stress such as total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), advanced oxidation protein products (AOPP), oxidative stress index (OSI), ferric reducing antioxidant power (FRAP), lipid hydroperoxide (LOOH) and total free sulfhydryl groups (Total-SH).

Methods: Fourteen patients with LP diagnosed clinically, radiologically and histopathologically and 14 sex-, age- and body mass index- matched healthy volunteers were included in this prospective case-control study. Serum TAS, TOS, AOPP, FRAP, LOOH and Total-SH were measured spectrophotometrically and OSI were calculated.

Results: Cases with LP had significantly lower serum levels of TAS, FRAP and Total -SH ($p < 0.001$, for each) and higher levels of OSI, AOPP and LOOH ($p = 0.001$, $p = 0.018$, and $p = 0.047$, respectively). Serum TOS levels were higher in the LP group when compared to that of the control group, but it was not statistically significant ($p = 0.081$). ROC analysis demonstrated that TAS, FRAP, Total-SH and OSI levels independently predicted LP with strong sensitivity and specificity.

Conclusion: Our results demonstrate that decreased levels of antioxidant parameters and increased levels of oxidant parameters might be used as an ancillary laboratory tests in the diagnosis of LP disease.

Keywords: Lipoid Proteinosis; Oxidative Stress; Antioxidant

Öz.

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, total antioksidan seviye (TAS), ferrik iyon indirgeyici antioksidan güç (FRAP) ve toplam serbest sülfhidril grupları (Total-SH) gibi antioksidan parametreler ile total oksidan seviye (TOS), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), oksidatif stres indeksi (OSI) ve lipid hidroperoksit (LOOH) gibi oksidasyon parametrelerini ölçerek Lipoid Proteinozlu (LP) hastalarda oksidatif stresin rolünü araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif vaka kontrol çalışmasına klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak tanı konulan 14 LP hastası ve cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi benzer 14 sağlıklı gönüllü katılımcı dahil edildi. Serum TAS, TOS, AOPP, FRAP, LOOH ve Total-SH seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçüldü ve OSI değeri hesaplandı.

Bulgular: LP'li hastalarda serum TAS, FRAP ve Total -SH ($p < 0,001$; her biri için) seviyeleri daha yüksek bulunurken OSI, AOPP ve LOOH düzeyleri daha düşük (sırasıyla, $p = 0,001$, $p = 0,018$ ve $p = 0,047$) bulundu. LP hastalarında serum TOS seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,081$). Yapılan ROC analizinde TAS, FRAP, Total-SH ve OSI seviyelerinin LP hastalığını güçlü bir duyarlılık ve yüksek bir özgüllük ile öngördüğünü gösterdi.

Sonuç: LP hastalığının tanısında, antioksidan parametrelerindeki azalma ve oksidan parametrelerindeki artmanın yardımcı laboratuvar testleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lipoid Proteinozis; Oksidatif Stres; Antioksidan

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Hakim ÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Şanlıurfa,
Türkiye

Tel: +90 532 762 45 83

Fax: 0(414) 317 26 21

E-mail: hakimcell@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 26/02/2019

Introduction

Lipoid proteinosis (LP) is a rare autosomal recessive genodermatosis characterized by accumulation of amorphous hyaline substance in the skin and mucous membranes (1). This disease, which affects both sexes equally and whose incidence and prevalence is not known, develops as a result of pathogenic mutations in the extracellular matrix protein 1 (ECM1) gene in the first chromosome (2). This gene plays an important role in wound healing by regulating angiogenesis, epidermal differentiation, dermal collagen and proteoglycans binding (1,3). The ECM1 protein also binds to the matrix metalloproteinase-9 (MMP9) enzyme, which plays an important role in immune cell function (4). Mutations in the ECM1 gene prevent this protein from interacting properly with MMP9, thus contributing to the pathological changes that develop in LP (4).

Free radicals and reactive oxygen species (ROS) are constantly produced in small amounts during resting period by cellular metabolic processes (5). However, overproduction of ROS or inadequacy of antioxidant defense system induces oxidative stress (6). Weakening of the antioxidant defense system during oxidative stress results in increased ROS production, which in turn results in lipid, protein, and DNA damage in cells (7). Therefore, oxidative stress plays an important role in the induction and progression of many diseases such as atherosclerosis, cancer, autoimmune diseases, insulin resistance, neurodegenerative diseases, and metabolic syndrome (8,9).

To the best of our knowledge, there are no studies measuring the levels of oxidative stress parameters in LP patients. This study aims to investigate the role of oxidative stress in pathogenesis of LP by measuring the parameters of serum oxidative stress such as total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), advanced oxidation protein products (AOPP), oxidative stress index (OSI), ferric reducing antioxidant power (FRAP), lipid hydroperoxide (LOOH) and total free sulfhydryl groups (Total-SH).

Materials and Methods

Study Population

Fourteen patients (mean age= 15.07 ± 7.21 years) with LP diagnosed clinically, radiologically and histopathologically and 14 sex-, age- and body mass index (BMI)-matched healthy volunteers (mean age= 15.43 ± 8.55 years) were included in this prospective case-control study. The study was approved by the Local Ethics Research Committee of Harran University and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. All subjects provided written

informed consent prior to participation in the study. Patients with acute or chronic systemic and infectious diseases, regular drug or vitamin consumption, antioxidant substances use, or cigarettes or alcohol consumption were excluded from the study.

Blood Sampling

Venous blood samples were taken in the morning after at least eight hours of overnight fasting. Collected samples were centrifuged at 1500 rpm for 10 minutes and separated serum samples were stored at -86 °C until analysis. Subsequently, oxidative stress parameters of all participants were studied at the same time and with the same serum samples.

Measurement of oxidative stress parameters

Serum oxidative stress parameters, including total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), advanced oxidation protein products (AOPP), ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay, lipid hydroperoxide (LOOH) and total free sulfhydryl groups (Total-SH) were measured as described in our previous studies (10–12).

1) Measurement of the TAS

The determination of TOS was performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) according to the method of Erel (13). In this method, hydroxyl radical, which is the most potent radical, is produced via Fenton reaction. In the classical Fenton reaction, the hydroxyl radical is produced by mixing of ferrous ion solution and hydrogen peroxide solution. In the assay, ferrous ion solution, which is present in the reagent-1, is mixed with hydrogen peroxide, which is present in the reagent-2. The sequential process produced radicals such as brown-colored dianisidiny radical cation, produced by the hydroxyl radical. In this assay, antioxidative effect of the sample against the potent free-radical reactions, which is initiated by the produced hydroxyl radical, is measured. The assay had excellent precision values of less than 3%. The results are expressed as mmol Trolox equivalent/L.

2) Measurement of the TOS

The determination of TOS was performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) according to the method of Erel (14). Briefly, oxidants present in the sample oxidize the ferrous ion-*o*-dianisidine complex to ferric ion. The oxidation reaction is enhanced by glycerol molecules, which are abundantly present in the reaction medium. The ferric ion makes a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which can be measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules present in the sample. The assay is calibrated with hydrogen peroxide, and the results are expressed as µmol H₂O₂ equivalent/L.

3) Calculation of the OSI

For calculation of OSI, an important indicator of oxidative stress, firstly TOS and TAS units were calculated. Oxidative stress index was calculated according to the following formula: OSI (arbitrary units) = TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)/TAS ($\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$) $\times 100$ (11).

4) Measurement of the AOPP

The determination of AOPP was performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) according to the method of Witko-Sarsat et al (15). Briefly, 200 μL of serum diluted 1:5 in phosphate buffered saline (PBS) was placed in each well of a 96-well microtiter plate. Then, 10 μL of 1.16 mol/L potassium iodide were added to each well, followed by 20 μL of acetic acid. Finally, the absorbance of the reaction mixture was immediately read at 340 nm against a blank containing 200 μL of PBS, 10 μL of potassium iodide and 20 μL of acetic acid. Calibration curve was prepared using chloramine-T at concentrations of 0 to 100 $\mu\text{mol/L}$. AOPP concentrations were expressed in $\mu\text{mol/L}$ of chloramine-T equivalents.

5) Measurement of the FRAP

The determination of serum FRAP levels were performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) according to the method of Benzie and Strain (16). The method measures the ability of antioxidants contained in a sample to reduce ferric (Fe^{3+}) ions to ferrous (Fe^{2+}) ions. This reduction at a low pH causes a colored ferrous-tripyridyltriazine complex that absorbs light at $\lambda = 593$ nm. The results were expressed as $\mu\text{mol/L}$.

6) Measurement of the LOOH

The determination of serum LOOH levels by the ferrous ion oxidation-xylenol orange (FOX2) assay were performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) (17). The principle of the assay depends on the oxidation of ferrous ion to ferric ion through various oxidants, and the produced ferric ion is measured with xylenol orange. LOOHs are reduced by triphenyl phosphine (TPP), which is a specific reductant for lipids. The difference between with and without TPP pretreatment gives LOOH levels. The results were expressed as $\mu\text{mol/L}$.

7) Measurement of the Total -SH Groups

The determination of serum total -SH levels were performed using a microplate reader (Varioskan Lux, Thermo Scientific, USA) according to the method of Ellman (18) as modified by Hu et al (19). Briefly, 200 μL of buffer containing 0.1 M Tris, 10 mM EDTA, pH 8.2, and 10 μL serum was added to each well of a 96-well microtiter plate, followed by 10 μL of 10 mM 5,5-dithiobis 2-nitrobenzoic acid (DTNB) in methanol. Blanks were run for each sample as a test, but without DTNB. Following incubation for 15 min at room temperature, sample ab-

sorbance was read at 412 nm. Sample and reagent blanks were subtracted. The concentration of -SH groups was calculated using reduced glutathione as the free -SH group standard and the results were expressed as mmol/L.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted with SPSS for Windows version 23.0 software (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The Shapiro Wilk test was employed to assess the normal distribution of data. Numerical variables with normal distribution were presented as mean \pm standard deviation. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%). Comparison of two-sample numerical variables was conducted using the Unpaired Student's t-test. The Chi-square test was also used to compare categorical variables. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the diagnostic performance of oxidative stress parameters. The confidence interval (CI) was accepted as 95% throughout the analyses. A two-tailed p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Fourteen patients with acute LP and 14 healthy controls were enrolled in the study. The demographic characteristics of subjects are shown in Table 1. No statistically significant differences were found between cases with LP and control group in terms of age, gender and body mass index ($p = 0.946$, $p = 0.663$, $p = 0.246$, respectively).

Table 2 and Figure 2 described the oxidative stress parameters for LP and control groups. Cases with LP had significantly lower serum levels of TAS, FRAP and Total -SH ($p < 0.001$, for each) and higher levels of OSI, AOPP and LOOH ($p = 0.001$, $p = 0.018$, and $p = 0.047$, respectively). Serum TOS levels were higher in the LP group when compared to that of the control group, but it was not statistically significant ($p = 0.081$).

ROC analysis was performed to determine the cut-off values of antioxidant parameters and oxidant parameters to predict LP patients. The cut-off levels were determined, and the areas under curve (AUC) were calculated as is demonstrated in Table 3 and Figure 1. The cut-off value of antioxidant parameters including TAS, FRAP and Total-SH were determined as 1.31 mmol Trolox Eqv. /L (sensitivity: 79%, specificity: 93%, area under the curve (AUC): 0.857, $p = 0.001$), 951 $\mu\text{mol/L}$ (sensitivity: 86%, specificity: 100%, AUC: 0.949, $p < 0.001$) and 0.204 mmol/L (sensitivity: 86%, specificity: 100%, AUC: 0.954, $p < 0.001$), respectively. Additionally, the cut-off value of oxidant parameters including TOS, OSI, AOPP and LOOH were determined as 14.2 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. /L (sensitivity: 50%, specificity: 93%, AUC: 0.610, $p = 0.323$), 0.93 arbitrary unit (sensitivity: 86%, specificity: 71%, AUC: 0.857, $p < 0.001$), 129 $\mu\text{mol/L}$ (sensitivity: 71%, specificity:

64%, AUC: 0.740, $p= 0.031$) and 1.015 $\mu\text{mol/L}$ (sensitivity: 64%, specificity: 64%, AUC: 0.663, $p= 0.141$), respectively.

Table 1. Demographic parameters from the LP patients and control group.

Variable	Control group (n= 14)	LP group (n= 14)	p-Values
Age (years)	15.42 \pm 8.54	15.07 \pm 7.20	=0.946
BMI (kg/m ²)	21.13 \pm 1.28	21.63 \pm 1.70	=0.246
Gender (male), n (%)	3 (21.4)	4 (28.6)	=0.663

Parameters were communicated as mean \pm standard deviation.

Table 2. Oxidative stress parameters between LP patients and control group.

Variable	Control group (n= 14)	LP group (n= 14)	p-Value
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. /L)	12.73 \pm 1.47	14.73 \pm 3.85	=0.081
TAS (mmol Trolox Eqv. /L)	1.45 \pm 0.25	1.12 \pm 0.17	<0.001
OSI (Arbitrary Unit)	0.90 \pm 0.17	1.34 \pm 0.39	=0.001
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	121.8 \pm 26.4	165.3 \pm 58.7	=0.018
FRAP ($\mu\text{mol/L}$)	1197.9 \pm 293.8	735.4 \pm 112.1	<0.001
Total -SH (mmol/L)	0.23 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02	<0.001
LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	0.99 \pm 0.13	1.15 \pm 0.26	=0.047

Parameters were communicated as mean \pm standard deviation.

Discussion

Lipoid proteinosis is a rare genodermatosis. Although its clinical findings vary, it usually begins with hoarseness in neonatal period. Skin and mucosal lesions usually occur in the first two years of life (2). Approximately half of the patients have epilepsy or neuropsychiatric findings (20). Loss of function mutations in the ECM1 gene causes infiltration with hyaline-like material in the skin, mucosa and internal organs (21). Histopathological examination shows diffuse dermal accumulation of the hyaline material, thickening of the basement membrane and epidermal hyperkeratosis (22). These findings show the strong effect of ECM1 gene on both epidermal and dermal physiology (20).

Matrix metalloproteinases (MMPs) belong to the family of zinc-dependent endopeptidases that are responsible for both pathophysiological and physiological restructuring of tissues (23). MMP-9 directly destroys extracellular matrix proteins and stimulates cytokines and chemokines to regulate tissue restructuring (24). Depending on the non-functional ECM1 gene, upregulation of MMP9 develops and it contributes to the processes leading to the development of epilepsy and neuropsychiatric diseases, which

are non-skin signs of LP (4,20). Studies show that there is a relationship between increased oxidative stress and MMP-9 expression (25). Oxidative stress is mainly an imbalance between the production of free radicals and the ability of the body to counteract and detoxify its harmful effects by antioxidants (6). Oxidative stress has been shown to play a role in the etiopathogenesis of many systemic diseases, including malignancies (6,26,27). However, as far as we know, oxidative stress parameters have not been studied in LP disease yet.

TOS, AOPP and LOOH are important parameters that show the levels of oxidants (11,14,15,17). AOPP is mainly formed by chlorinated oxidants (hypochlorous acid and chloramines) resulting from myeloperoxidase activity (28). Because of their sensitivity, stability, comfort and cost of detection, the role of AOPP in predicting the severity of oxidative stress and prognosis of the disease has become increasingly important (29). TOS is a colorimetric and automated method for measuring serum total oxidation status (14). LOOH is the first byproducts of oxidized lipids and its quantification can be a useful marker. LOOH is generally intermediates of peroxidation reactions that last longer than any free radical precursor, which makes possible a probable intermembrane translocation within cells, between cells, or between lipoproteins and cells (9). In our study, oxidant parameters such as TOS, AOPP and LOOH were higher in LP patients compared to the control group. Our study also showed that these increased serum oxidant parameters are independent predictors of LP disease.

TAS, FRAP and Total-SH are the parameters that indicate the antioxidant levels in serum (13,16,18). TAS is highly sensitive to determine the total antioxidant effects of compounds such as bilirubin, uric acid, vitamin C, polyphenols and proteins. Although these antioxidant compounds can be measured separately, TAS measurement is more advantageous in terms of time, cost and labor (30). FRAP analysis measures the ability of the antioxidant in the sample to inhibit the oxidative effects of the reactive species for the reaction. Unlike other tests that measure total antioxidant power, the FRAP test is fast, simple, effective and inexpensive. FRAP analysis does not require expensive equipment or high degree expertise to control reaction conditions (31). Thiols are organic compounds containing a sulfhydryl group (-SH) (18). Plasma thiols remove free radicals physiologically and act as antioxidants by various mechanisms. It has been determined that exposure of the proteins to oxidative stress causes a decrease in thiol groups and functional defects (26). Determination of plasma total thiol level and thiol / disulfide homeostasis is a good reflection of excessive free radical formation in many diseases such as diabetes mellitus, chronic renal failure, cardiovascular diseases

Table 3. The receiver operating characteristic (ROC) analyses of oxidative stress parameters for predicting LP disease.

Variable	Area Under Curve	Cut-off levels	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p-Value
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. /L)	0.610	14.2	50	93	=0.323
TAS (mmol Trolox Eqv. /L)	0.857	1.31	79	93	=0.001
OSI (Arbitrary Unit)	0.857	0.93	86	71	<0.001
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	0.740	129	71	64	=0.031
FRAP ($\mu\text{mol/L}$)	0.949	951	86	100	<0.001
Total -SH (mmol/L)	0.954	0.204	86	100	<0.001
LOOH ($\mu\text{mol/L}$)	0.663	1.015	64	64	=0.141

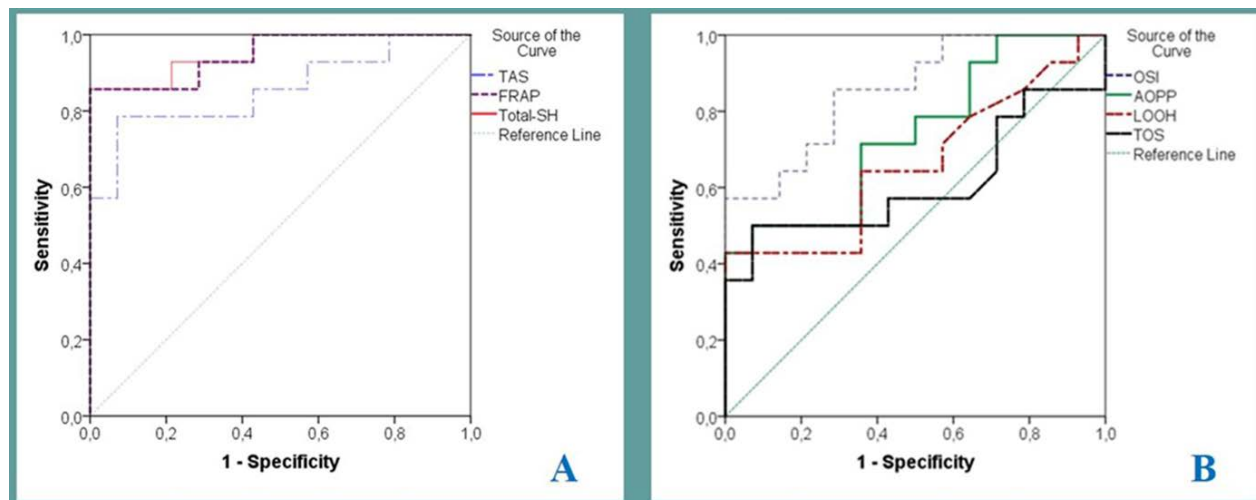


Figure 1. The receiver operating characteristic (ROC) curve of antioxidant (A) and oxidant (B) parameters for predicting LP disease

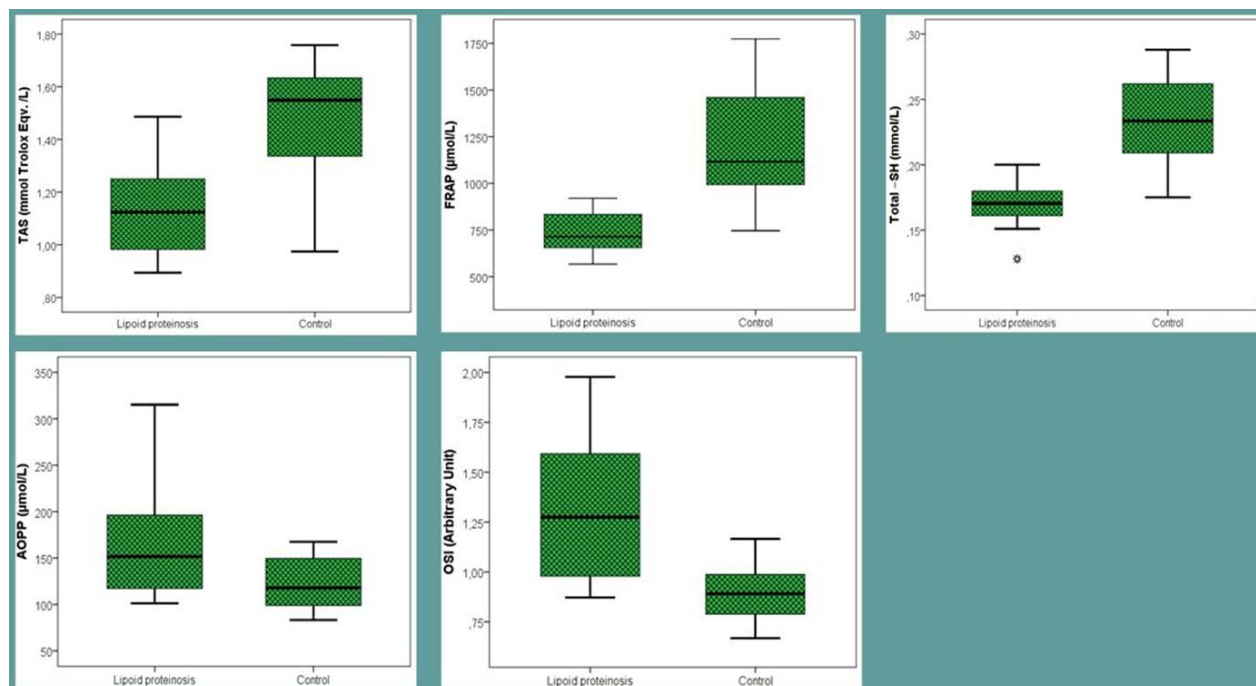


Figure 2. The comparison of serum oxidative stress parameters between LP patients and control group

and cancer (26,32). In our study, levels of antioxidant parameters such as TAS, FRAP and Total-SH were found lower in LP patients compared to the control group. Our study also has indicated that TAS, FRAP and Total-SH are independent predictors of LP. Additionally, ROC analysis demonstrated that OSI, an important indicator of oxidative stress, has a cut-off value of 0.93 or higher and can predict LP with 86% sensitivity and 71% specificity. In conclusion; this study is the first investigation of oxidative stress in LP and suggests that increased levels of oxidant parameters and decreased levels of antioxidants parameters may play a role in the pathogenesis of LP. We also concluded that the evaluation of changes in the oxidative stress parameters may be useful in the diagnosis of LP. However, comprehensive studies are needed to clarify these results.

References

- Bai X, Liu J-W, Ma D-L. Novel mutations in extracellular matrix protein 1 gene in a Chinese patient with Lipoid Proteinosis. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(22):2765-6.
- Dertlioglu SB, Çalik M, Çiçek D. Demographic, clinical, and radiologic signs and treatment responses of lipoid proteinosis patients: A 10-case series from Sanliurfa. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(4):516-23.
- Gao D, Ma X, Lian P, Zhou S, Chen J. Pathogenetic mechanism of lipoid proteinosis caused by mutation of the extracellular matrix protein 1 gene. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(6):8087-90.
- Fujimoto N, Terlizzi J, Aho S, Brittingham R, Fertala A, Oyama N, et al. Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions. *Experimental Dermatology*. 2006;15(4):300-7.
- Djordjevic D, Jakovljevic V, Cubrilo D, Zlatkovic M, Zivkovic V, Djuric D. Coordination between nitric oxide and superoxide anion radical during progressive exercise in elite soccer players. *The Open Biochemistry Journal*. 2010;4:100-6.
- Aslan M, Horoz M, Sabuncu T, Celik H, Selek S. Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*. 2011;121(6):181-6.
- Ates I, Ozkayar N, Altay M, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Alisik M, et al. Is disulphide / thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension? *Clinical and Experimental Hypertension*. 2015;38(2):150-4.
- Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metabolic Syndrome and Related disorders*. 2015;13(10):423-44.
- Balci H, Genc H, Papila C, Can G, Papila B, Yanardag H, et al. Serum lipid hydroperoxide levels and paraoxonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2012;26(3):155-60.
- Uyanikoglu H, Hilali NG, Yardimci M, Koyuncu I. A new biomarker for the early diagnosis of ovarian torsion: SCUBE-1. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. 2018;45(2):94.
- Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biological Trace Element Research*. 2015;164(2):185-91.
- Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia. *Redox Report*. 2007;12(3):134-8.
- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capellere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney International*. 1996;49(5):1304-13.
- Benzie IFF, Strain JJ. Ferric reducing / antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. 1999;299:15-27.
- Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods in Enzymology*. 1998;300:58-62.
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959;82(1):70-7.
- Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1993;121(2):257-62.
- Oguz Akarsu E, Dincsoy Bir F, Baykal C, Tasdemir V, Kara B, Bebek N, et al. The characteristics and long-term course of epilepsy in lipoid proteinosis: A spectrum from mild to severe seizures in relation to ECM1 mutations. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2018;49(3):192-6.
- Youssefian L, Vahidnezhad H, Daneshpazhooh M, Abdollahzadeh S, Talari H, Khoshnevisan A, et al. Lipoid proteinosis: Phenotypic heterogeneity in Iranian families with c.507delT mutation in ECM1. *Experimental Dermatology*. 2015;24(3):220-2.
- Gunduz O, Sahiner N, Atasoy P, Senyucel C. Acitretin Treatment for Lipoid Proteinosis. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2012.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular Research*. 2009;69(3):562-73.
- Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391-403.
- Kelly PJ, Morrow JD, Ning MM, Koroshetz W, Lo EH, Terry E, et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) study. *Stroke*. 2008;39(1):100-4.
- Aksay M, Celik H. Dynamic thiol / disulphide homeostasis in vitiligo patients. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2018;35(5):498-501.
- Ersoy MA, Selek S, Celik H, Erel O, Kaya MC, Savas HA, et al. Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder. *International Journal of Neuroscience*. 2008;118(7):1025-37.
- Pandey KB, Rizvi SI. Resveratrol may protect plasma proteins from oxidation under conditions of oxidative stress in vitro. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2010;21(5):909-13.
- Song Y, Liu J, Qiu Z, Chen D, Luo C, Liu X, et al. Advanced oxidation protein products from the follicular microenvironment and their role in infertile women with endometriosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(1):479-86.
- Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Sabuncu T, Aslan M, Sarifakiogullari S, et al. Measurement of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterology*. 2005;5(1):35.
- Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma

- (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*. 1996;239(1):70-6.
32. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; Thiol/disulphide homeostasis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(11):1567-71.

Silikozis tanılı seramik işçilerinde kan tiroid hormon düzeyinin değerlendirilmesi

Evaluation of Blood Thyroid Hormone Level in Ceramic Workers Diagnosed with Silicosis

Mevlüt KARATAŞ¹ ¹ Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada silikozis tanılı seramik işçileriyle silika maruziyeti olup silikozis gelişmeyen seramik işçilerinin, tiroid hormon düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya seramik endüstrisinde çalışan ve 2010-18 yılları arasında rutin mesleki muayene için Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesine'ne başvuran, 134'ü kontrol toplam 260 hasta dahil edildi. Vakalara ait laboratuvar verileri, radyolojik raporlar, demografik özellikler, sigara öyküsü ve detaylı iş anamnezi retrospektif olarak hasta dosyalarından taranıp kaydedildi.

Bulgular: Silikozisli grup yaş ortalaması 38.6±6.7, kontrol grubu yaş ortalaması 35.2±5.6 olarak tespit edildi. Silikozisli grubun çalışma süresi 12 yıl (1-25), kontrol grubunun çalışma süresi 9 yıl (2-32) olarak tespit edildi. Silikozisli grupta sigara kullanma süresi 10 yıl (0-30), kontrol grubunda ise 7 yıl (0-30) olarak tespit edildi. Her iki grupta yaş, çalışma süresi ve sigara kullanma süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi, p değeri sırasıyla (p=0.001, p<0.001, p=0.018). Silikozisli grupta sT₃=2.99±0.33 pg/ml, sT₄=0.88 pg/ml (0.67-0.94), TSH=1.28 mIU/ml (0.15-6.24), sT₃/sT₄=3.51±0.51 değerleri kontrol grubundan daha düşük olarak tespit edildi. Silikozisli ve kontrol grubunda sT₃ ve sT₄ düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.001, p=0.045). Silikozisli grupta FEV₁pred, FVCpred, ve FEV₁/FVC oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi.

Sonuç: Bu çalışma silikozisli vakalarda kontrol grubuna göre, sT₃ ve sT₄ anlamlı düşük tespit edilmiştir. Silikozis düşünülen vakaların rutin klinik tanı süreçlerinde ayırıcı tanıda olası tiroid hormon bozukluğu da düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Silikozis, Pnömonyoz, Serbest T3, Serbest T4

Abstract

Background: In this study, it was aimed to evaluate the thyroid hormone levels of ceramic workers with silicosis and ceramic workers without silicosis.

Methods: 260 cases (134 controls) who were employed in the ceramic industry and who applied to Ankara Occupational and Environmental Diseases Hospital to be examined were included in the study. Laboratory data, radiological reports, demographic characteristics, smoking history and detailed work history were retrospectively reviewed and recorded from patient files.

Results: The mean age of the silicosis group was 38.6±6.7 years and the mean age of the control group was 35.2±5.6. The working period of silicosis group was 12 years (1-25) and the control group was 9 years (2-32). The duration of smoking in the silicosis group was 10 years (0-30) and in the control group 7 years (0-30). A significant difference was found between age, duration of study and duration of smoking in both groups, and p value was respectively (p=0.001, p<0.001, p=0.018). FEV₁pred, FVCpred, and FEV₁/FVC ratios were lower in the silicosis group compared to the control group but these values were not statistically different. In the silicosis group sT₃=2.99±0.33 pg/ml, sT₄=0.88 pg/ml (0.67-0.94), TSH=1.28 mIU/ml (0.15-6.24), sT₃/sT₄=3.51±0.51 were found to be lower than the control group. A significant difference was found between sT₃ and sT₄ levels in silicosis and control groups (p<0.001, p=0.045).

Conclusion: In this study, sT₃ and sT₄ were significantly lower in the patients with silicosis than in the control group. Possible thyroid hormone disorders should be considered in routine clinical diagnosis processes of patients with silicosis.

Keywords: Silicosis, Pneumoconiosis, Free T3, Free T4

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mevlüt KARATAŞ

Mesleki ve Çevresel Hastalıklar
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları
Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel: + 90 0 505 794 51 89

Fax: +90 312 580 84 04

E-mail: fmkaratas@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 03/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Silikozis silika tozu maruziyetine bağlı oluşan, akciğer parankiminde fibrozisle seyreden ve sebebi kesin olarak bilinmeyen bir akciğer hastalığıdır. Silikozis halen, gelişmekte olan ülkelerde karşılaşılan en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (1,2). İş sağlığı ve güvenliği alanında meydana gelen gelişmelerin silikozisi yüksek düzeyde önlenebilir hale getirmesine rağmen, ülkemiz Sosyal Güvenlik Kurumu istatistik verilerine göre meslek hastalıklarının %19.7'sini silikozis hastalığı oluşturmaktadır (3).

Sistemik hastalıklarda serum tiroid hormon (TH) seviyesinde değişiklikler görülebilir. Serum TH düşüklüğü akciğerde alveoler hipoventilasyon, akciğer volüm düşüklüğü, hava yolu obstrüksiyonu, diyafram kası disfonksiyonu, miyopati, hipoksi, hiperkapni ve solunum yetmezliğine sebep olabilir (4,5,6). Literatür bilgisinde akciğer fibrozisi ile TH arasında bağlantı olduğunu iddia edilmesine rağmen silikozis ile TH arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada seramik sektöründe çalışan ve silikozis gelişen vakalar ile silika maruziyeti olup hastalık gelişmeyen vakaların TH düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma retrospektif olarak planlandı. Çalışmaya seramik endüstrisinde çalışan ve 2010-18 yılları arasında rutin mesleki muayene için Ankara ve Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi'ne başvuran, 134'ü kontrol 126'sı silikozis tanılı toplam 260 hasta dahil edildi. Vakalara ait demografik özellikler, laboratuvar verileri, solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri, akciğer grafilerine ait raporlar, sigara öyküsü ve detaylı iş anamnezleri hasta dosyalarından taranıp kaydedildi. Tüm vakalara posterior-anterior (PA) akciğer grafisi çekildi. Grafiler International Labour Organization (ILO) pnömokonyoz okuyucusu sertifikalı göğüs hastalıkları uzmanı hekimi tarafından, 2011 ILO standartlarına göre değerlendirildi (7). ILO sınıflamasına göre PA akciğer grafisinde 1/0 ve üzeri kategoride opasiteleri olan hastalar silikozis olarak kabul edildi. Silika maruziyeti olup klinik olarak şikayeti olmayan ve akciğer grafisinde patoloji saptanmayan hastalar kontrol grubu kabul edildi. Bilinen tiroid hastalığı (hipo/hipertiroidi) ya da tiroid bezi operasyonu öyküsü olanlar, akciğer enfeksiyonu, akciğer ca ve obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

American Toracic Society (ATS) standartlarına göre ölçülmüş olan SFT değerleri; zorunlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiratuvar 1. saniye volümü (FEV1) ve FEV1/FVC oranı vaka dosyalarından taranıp kaydedildi (8). Vakalardan alınana venöz kan örnekleriyle çalışılmış olan tam kan sayımı, biyokimyasal analizler, serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), TSH, CRP ve sedimentasyon değerleri vaka dosyalarından taranıp kaydedildi. Tüm veriler "Sta-

tistical Package for Social Sciences for Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)" versiyosu kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama (\pm) standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeni ile Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sonuçlar

Silikozisli grup yaş ortalaması 38.6 ± 6.7 , kontrol grup yaş ortalaması 35.2 ± 5.6 olarak tespit edildi. Silikozisli grubun çalışma süresi 12 (1-25) yıl, kontrol grubunun çalışma süresi 9 (2-32) yıl olarak tespit edildi. Sigara kullanma süresi silikozisli grupta 10 (0-30) yıl, kontrol grubunda ise 7 (0-30) yıl olarak tespit edildi. Her iki grupta yaş, çalışma süresi ve sigara kullanma süreleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi, p değeri sırasıyla ($p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.018$) (Tablo 1). Silikozisli grupta FEV1pred, FVCpred, ve FEV1/FVC oranları kontrol grubuna göre düşük bulundu fakat bu değerler istatistiki anlamlı farklı değildi (Tablo 2). Silikozisli grupta sT3= 2.99 ± 0.33 pg/ml, sT4= 0.88 ng/ml (0.67-0.94), TSH= 1.28 mIU/ml (0.15-6.24), sT3/sT4= 3.51 ± 0.51 değerleri kontrol grubundan daha düşük olarak tespit edildi (Şekil 1). Silikozisli grup ile kontrol grubu sT3 ve sT4 değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi p değeri sırasıyla ($p<0.001$, $p=0.045$) (Tablo 3).

Tablo 1. Kontrol grubu vakalar ve silikozisli hasta grubuna ait demografik veriler

	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
*Yaş, yıl	35.2 (± 5.6)	38.6 (± 6.7)	<0.001
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	26.04 (19.05-40.26)	25.99 (18.9-42.24)	0.704
Çalışma Süresi, yıl	9 (2-32)	12 (1-25)	<0.001
Sigara, paket/yıl	7 (0-30)	10 (0-30)	0.018

*; işaretli değer ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada silikozisli hastalarda sT3, sT4 (p değeri sırasıyla $p<0.001$, $p=0.045$), TSH ve sT3/sT4 düzeyleri kontrol grubundan düşük tespit edildi. Silikozisli grupta SFT değerleri kontrol grubu SFT değerlerinden düşüktü fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Silikozis, silika partiküllerinin (< 5mikron) uzun süreli solunumu sonucu akciğerde gelişen fibrotik, geri dönüşümsüz, potansiyel olarak mortal seyreden akciğer hastalığıdır. Silika partikülleri alveollerdeki makrofajları aktive ederek makrofajlardan sitotoksik enzimler, oksidanlar, inflamatuvar faktörler ve kollojen sentezini başlatan faktörler salınmasına sebep olur. Bu süreçlerin sonunda akciğerde parankimal fibrosiz gelişir (9).

Silikozis ve idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) parankimal fibrozis ile seyreden akciğer hastalıklarıdır. Akciğerde meydana gelen fibrozis ile düşük TH düzeyi arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Justin MO ve arkadaşları çalışmalarında IPF tanılı hastalarda düşük TH düzeyinin azalmış yaşam süresi ile ilişkili olduğunu, mortalite riskini 2.2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada düşük TH seviyesi ile fibrozis arasındaki ilişkinin tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1) ekspresyonuna bağlı olabileceği de bildirilmiştir (10). TTF-1 akciğer gelişimine etkili olan surfaktant protein (SP)-A'yı kodlayan genin promotör bölgesine bağlanmaktadır (11). Akciğer fibrozisinde alveol ve serumda SP-A düzeyinin arttığı bildirilmektedir (12-15).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek düzeyde TTF-1 ekspresyonunun pulmoner inflamasyona ve fibroze yol açtığı bildirilmektedir (16-19). Kronik otoimmün tiroidit hastalarında da yüksek TTF-1 ekspresyonu tespit edilmiştir (20). Çalışmamızda da silikozisli hastalarda TH seviyesi düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç akciğer fibrozisi ile seyreden silikozis ve IPF'de benzer mekanizmaların (TTF-1 ekspresyonu artışı, SP-A artışı v.b.) TH düşüklüğünden sorumlu olabileceklerini düşündürmektedir. Bu mekanizmaların varlığını ispat için ileri çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Kontrol grubu vakalar ve silikozis hasta grubuna ait laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

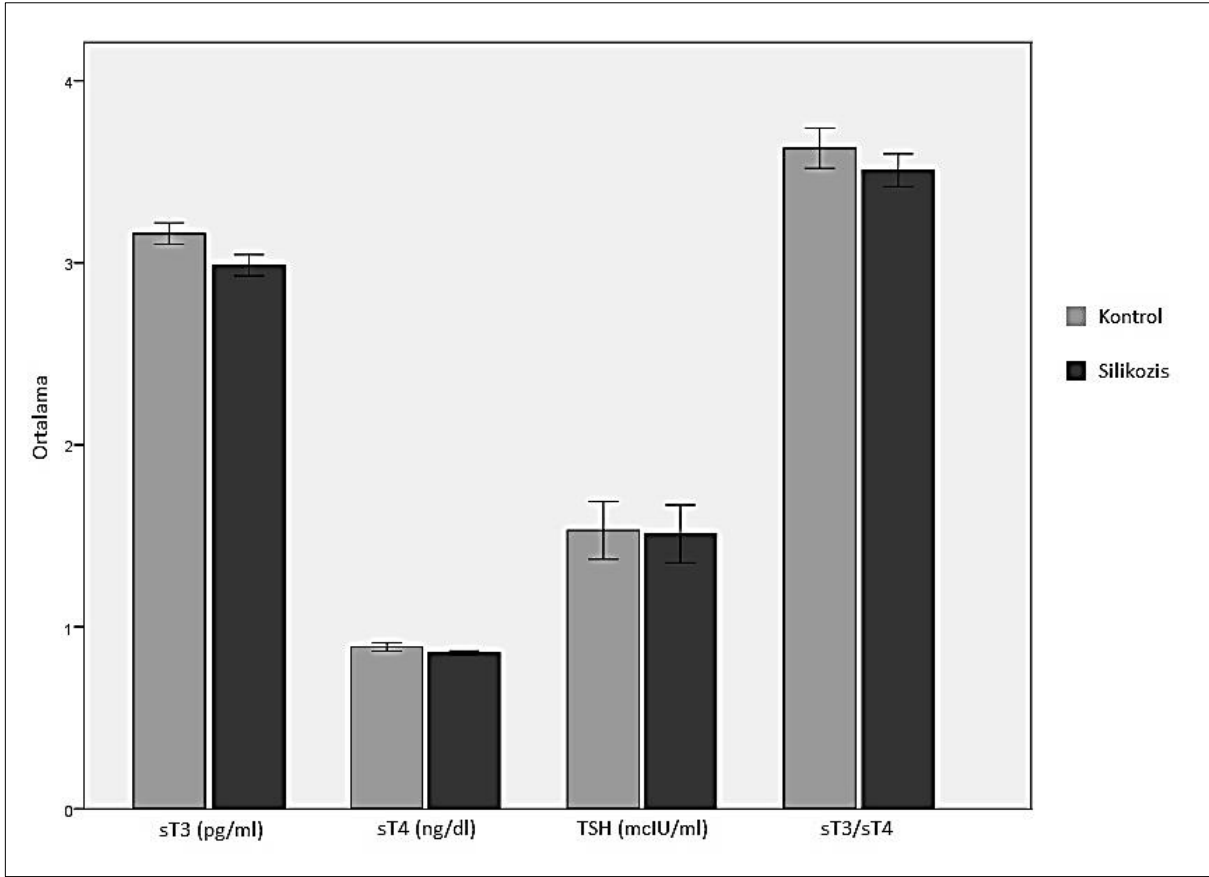
	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
WBC, $10^3/mL$	6.99 (3.21-13.5)	7.27(3.06-13.20)	0.704
Hb, g/dL	15.5 (11.1-18.5)	15.5 (11.7-18.2)	0.821
MCV, fL	87.3 (64.4-101.0)	89.8 (73-97.7)	<0.001
*PLT, $10^3/mL$	232.6 (\pm 49.6)	224.9 (\pm 48.6)	0.208
MPV, fL	8.3 (6-11)	7.9 (6.4-11.7)	0.006
CRP, mg/dl	0.05 (0-11.6)	0.34 (0-14)	<0.001
Sedimentasyon, mm/sa	3 (1-51)	2 (1-29)	0.527
Glukoz, mg/dl	91.5 (65-116)	94 (68-145)	0.134
ALT, U/l	22 (7-112)	24 (9-79)	0.742
AST, U/l	20 (11-71)	19 (12-45)	0.381
ALP, U/l	171 (48-408)	85.5 (28-340)	<0.001
GGT, U/l	29 (11-165)	27 (9-187)	0.274
Üre, mg/dl	14 (7.7-23)	14 (6-25)	0.981
Kreatinin, mg/dl	0.8 (0.5-1)	0.78 (0.59-1.08)	0.735
*FEV _{1pred} , ml	99.48 (\pm 12.77)	97.45 (\pm 16.05)	0.260
*FVC _{pred} , ml	100.98 (\pm 12.16)	98.68 (\pm 14.89)	0.173
*FEV ₁ /FVC, %	82.2 (\pm 5.2)	81.72 (\pm 6.51)	0.522

FEV₁ ; Zorlu ekspiratuvar volüm 1. saniye, FVC; Zorlu vital kapasite *; işaretli değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir.

Tablo 3. Tiroid Hormon düzeylerine göre kontrol grubu ve silikozis hasta grubunun karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=134)	Silikozis Hasta Grubu (n=126)	P değeri
*sT ₃ , pg/ml	3.16 (\pm 0.34)	2.99 (\pm 0.33)	<0.001
sT ₄ , ng/ml	0.90 (0.63-1.18)	0.88 (0.67-0.94)	0.045
TSH, mIU/ml	1.38 (0.18-6.71)	1.28 (0.15-6.24)	0.839
*sT ₃ /sT ₄	3.63 (\pm 0.65)	3.51(\pm 0.51)	0.093

*; işaretli değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Diğer tüm değerler ortanca ve minimum-maksimum değer aralığında verilmiştir. sT₃; serbestT₃, sT₄; serbest T₄, TSH; Tiroid stimulan hormon.



Şekil 1. Kontrol grubu ile silikozis grubunun Tiroid Hormon değerlerinin karşılaştırılması (Hata çubukları ortalamaların %95 güven aralıklarını göstermektedir.)

Bazı akciğer hastalıklarının düşük TH düzeyi ile seyrettiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Seyhan EC ve arkadaşları çalışmalarında akciğer kanseri tanılı 80 olgunun %35'inde sT3 ya da sT4 düşüklüğü tespit etmişler ve bu olguların %88'inin ileri evre kanser olduğunu bildirmişlerdir (21). Mancini A ve arkadaşları 32 KOAH hastası ve 45 kontrol grubu üzerinde yapmış oldukları çalışmada, KOAH'lı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük sT3 ve sT4 düzeyleri tespit etmişlerdir (22). KOAH grubundaki düşük sT3 ve sT4 düzeylerini artmış oksidan ve azalmış antioksidan düzeyine bağlamışlardır. Chow CC ve arkadaşları akciğer tüberkülozu tanılı 40 hastada yapmış oldukları prospektif çalışmada tüberküloz tedavisi öncesi hastaların %63'ünde sT3 düzeyinin düşük olduğunu tespit etmişler ve tanı esnasında düşük sT3 düzeyinin hastalığın şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (23). Kanmaz D ve arkadaşları KOAH tanılı 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların %46'sında düşük sT3 düzeyi tespit etmişlerdir (24). Karadağ F ve arkadaşları, KOAH tanılı 103 hasta ve 83 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, KOAH tanılı hasta grubunda sT3 (p=0.00), sT4 (p=0.136) ve total T3/T4 (p=0.010) düzeylerinin kontrol grubundan düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (25). KOAH'lı olgularda düşük tiroid hormon düzeylerini, hastalığın şiddeti sonucu hipoksi ve hiper-

kapni etkisiyle meydana gelen hipofiz bezi disfonksiyonu ve TH metabolizma bozukluğuyla ilişkili olduğu bildiriren farklı çalışmalar bulunmaktadır (26,27). KOAH'lılarda proinflamatuvar sitokinlerin özellikle IL-6, IL-1b, TNF-a, IFN-g periferik TH mekanizmasını inhibe edici etkisinin olduğu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(28-30).

Yapılan bir çalışmada seramik sektöründe çalışanlarda SFT anormalliği sıklığının %79 olduğunu gösterilmiştir (31). Başka bir çalışmada sigaraya göre düzeltilmenin ardından kontrol grubuna göre silika tozuna maruz kalan grupta FEV1/FVC'deki düşmenin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Bizim çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla silikozis grubunda FEV1pred, FVCpred, ve FEV1/FVC oranlarının düşük olduğu görüldü fakat istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışmanın retrospektif olması, vaka sayısının geniş olmaması ve silikozisli vakaların sadece seramik endüstrisinden seçilmiş olması bu çalışma için başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışma silikozisli vakalarda silikozis olmayan kontrol grubuna göre TH düzeyi düşüklüğünü gösteren ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Fibrozis ile TH düşüklüğü beraber seyredebileceğinden, silika maruziyeti olan ve tanıda silikozis düşünülen vakaların rutin muayene ve takiplerinde, silikozise eşlik eden olası

tanılar içinde TH düşüklüğünü de akılda tutulması gereklidir. Silikozisli hastalarda hipo ya da hipertiroidi prevelansını gösterebilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Cullinan P, Munoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):445-455.
- Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon*. 2007;53(8):394-416.
- SGK. SGK İstatistik Yıllıkları. 2016; http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari. Accessed July 13, 2018.
- Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD, Lufkin EG, Weil JV: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1975,
- Saaresranta T, Polo O: Hormones and breathing. *Chest* 2002, 122:2165-2182.
- Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, Tzanakis N, Thalassinou N, Bouros D: Respiratory muscle strength in hypothyroidism. *Chest* 1992, 102:189-194.
- ILO. Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses ILO Occupational Safety and Health Series No. 22. Revised edition Geneva 2011:1-11.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-1136.
- Gasse PJ, Mary C, Guenon I, Noulon N, Charron S, Schnyder-Candrian S, et al. IL-1R1/MyD88 signaling and the inflammasome are essential in pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 3786-99.
- Oldham JM, Kumar D, Lee C, Patel SB, Takahashi-Manns S, Carley D, et al. Thyroid Disease Is Prevalent and Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2015 Sep; 148(3): 692-700. Published online 2015 Mar 26. doi: 10.1378/chest.14-2714.
- Whitsett JA, Glasser SW. Regulation of surfactant protein gene transcription. *Biochim Biophys Acta*. 1998 ; 1408 (2-3): 303 - 311.
- Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, et al . Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009 ; 135 (6): 1557 - 1563.
- McCormack FX , King TE Jr , Bucher BL , Nielsen L , Mason RJ . Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis [published correction appears *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 pt 1):1425] *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ; 152 (2): 751 - 759.
- Phelps DS, Umstead TM, Mejia M, Carrillo G, Pardo A, Selman M . Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis . *Chest*. 2004 ; 125 (2): 617 - 625.
- Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, et al . Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis . *Am Rev Respir Dis*. 1993 ; 147 (3): 723 - 729.
- Kelly SE, Bachurski CJ, Burhans MS, Glasser SW. Transcription of the lung-specific surfactant protein C gene is mediated by thyroid transcription factor 1 . *J Biol Chem*. 1996 ; 271 (12): 6881-6888.
- Fujita J, Ohtsuki Y, Bando S, Ueda Y, Kubo A, Tojo Y, et al . Expression of thyroid transcription factor-1 in 16 human lung cancer cell lines. *Lung Cancer*. 2003 ; 39 (1): 31-36.
- Yan C, Sever Z, Whitsett JA . Upstream enhancer activity in the human surfactant protein B gene is mediated by thyroid transcription factor 1 . *J Biol Chem*. 1995 ; 270 (42): 24852 - 24857.
- Wert SE , Dey CR , Blair PA , Kimura S , Whitsett JA . Increased expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in respiratory epithelial cells inhibits alveolarization and causes pulmonary inflammation . *Dev Biol*. 2002 ; 242 (2): 75-87.
- Huang H, Li X, Lin L, Shi Y, Lin X, Li L, et al . Upregulation of thyroid transcription factor-1 and human leukocyte antigen class I in Hashimoto's disease providing a clinical evidence for possible triggering autoimmune reaction. *Eur J Endocrinol*. 2011 ; 164 (5): 795 - 800.
- Seyhan EC, Cetinkaya E, Altın S, Gençoğlu A, Simşek N. The incidence of sick euthyroid syndrome in non-small cell lung cancer patient. *Tuberk Toraks*. 2008;56(2):163-70.
- Mancini A, Corbo GM, Gaballo A, Raimondo S, Di Segni C, Gigliotti P, et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2012;120 623-628.
- Chow CC, Mak TW, Chan CH, Cockram CS. Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 385-91.
- Kanmaz D, Yentürk E, Yılmaz B, Alkan N, Tuncay E. The Incidence of Sick Euthyroid Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal; Ankara Vol. 12, Iss. 1, (Mar 2011): 1-4.*
- Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yılmaz M, Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007 Jul;101(7):1439-46. Epub 2007 Mar 7.
- Gow SM, Seth J, Beckett GJ, Douglas G: Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1987, 42:520-525.
- Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G, Mantzos E, Roussos C, Kouras DA: Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001, 50:1397-1401.
- Boelen A, Kwakkel I, Schiphorst MP, Mentrun B, Baur A, Kochric J, et al. IL-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol* 2004;151:497-502.
- Rasmussen AK. Cytokine actions on the thyroid gland. *Dan Med Bull* 2000;47(2):94-114.
- Stouthard JML, van der Poll T, Endert E, Bakker PJM, Veenhof CHN, Sauerwein HP, et al. Effects of acute and chronic IL-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1342-6.
- CJ C. The study of health effect among ceramics manufacturing workers. 2002. IOSH90-M345.
- Chen YH, Wu TN, Liou SH. Obstructive pulmonary function defects among Taiwanese firebrick workers in a 2-year follow-up study. *J Occup Environ Med*. 2001;43(11):969-975.

Koagülasyon testlerinde optik ve mekanik pıhtı yöntemlerinin karşılaştırılması

Comparison of optical and mechanical clot detection methods in coagulation analyses

Esin AVCI¹, Müjgan ERCAN², Şahika ÖZEN³, Onur BAHÇEÇİ³¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye³ Servergazi Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Denizli, Türkiye

Öz.

Amaç: Tıbbi laboratuvarların büyüklüğü ve kapasitesine göre kullandığı ölçüm yöntemleri değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda yarı-otomatize sistemin kullandığı mekanik pıhtı saptama yöntemi ile tam otomatize koagülasyon sistemlerinde var olan foto-optik pıhtı saptama yönteminin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 56 plazma örneğinden CoA Data 4004 ve de Sysmex CS-2000i/CS-2100i koagülasyon sistemleri ile protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) düzeyleri ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) çalışılmıştır. PTZ, APTT ve INR değerleri SPSS programları ile regresyon analizi yapılarak ve Bland - Altman grafikleri uygulanarak değerlendirilmiştir. CLIA total izin verilebilir hata ve dış kalite değerlendirme sonuçlarına göre tam otomatize sistem referans kabul edilerek yarı otomatize sistemin performansı hesaplanmıştır.

Bulgular: Korelasyon analizi sonucu PTZ için $r=0.844$, INR için $r=0.842$ ve APTT için $r=0.737$ olarak bulunmuştur. İki yöntem arasında PTZ ve INR için fark bulunmazken ($p=0,314$ & $p=0,196$), APTT için fark saptanmıştır ($p=0,003$). Çalışmamızda CoA Data 4004 cihazı APTT seviyelerini daha düşük değerlerde saptamıştır. Her üç testin Bland-Altman grafiklerinde sistematik hata gözlenmemiştir.

Sonuç: Koagülasyon testlerinin doğru ve güvenilir izlemi için standardize yöntemler ile analiz gerçekleştirilmelidir. Çalışmamızda APTT testi için iki yöntem arası fark CLIA izin verilir total hatadan daha düşük olduğu için yarı otomatize cihazın performansının kabul edilebilir olduğunu ortaya koyduk.

Anahtar Kelimeler: Karşılaştırma, Yöntem karşılaştırma, Koagülasyon, Mekanik, Optik

Abstract

Background: Measurement techniques vary in terms of laboratory capacity and requirement. In our study, we compared mechanical clot detection system in semi-automated coagulation system to photo-optical clot detection system that used in automated coagulation systems.

Methods: We analyzed, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and international normalization ratio (INR) tests with CoA Data 4004 and Sysmex CS-2000i/CS2100i coagulation systems in 56 plasma samples. PT, APTT and INR levels analyzed with regression analyze, and Bland-Altman graphics using SPSS package program. Approving automated coagulation system as reference, we calculated semi-automated performance using with CLIA total allowable error and external quality reports.

Results: Correlation analysis results were $r=0.844$ for PT, $r=0.842$ for INR and $r=0.737$ for APTT. There was no systematic error in Bland-Altman graphics. While there was no difference PT and INR levels ($p=0,314$ & $p=0,196$), APTT ($p=0,003$) showed statistical difference between two methods. CoA Data 4004 device gave lower APTT results.

Conclusions: Monitoring coagulation tests are more reliable and accurate when the standardized methods used. In our study, we revealed semi-automated device performance was acceptable because of our results were less than CLIA total allowable error limits.

Keywords: Comparison, Method comparison, Coagulation, Mechanic, Optic

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Esin AVCI

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Kınıklı,
Denizli, Türkiye

Tel: +90 533 742 71 23

E-mail: hekimesin@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 12/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Tıbbi Laboratuvarlar hizmet alımlarını; ihale süresi, test sayısı ve mevcut fiziki ve idari gerekliliklerine göre belirlerler. Test menülerinde olan analitlerin yöntemlerini de bu doğrultuda seçmelidirler. Testin çalışılacağı yöntemin otomatize ya da yarı otomatize olmasını belirleyen önemli faktör test sayısıdır. Bir diğer önemli nokta ise eğer o test için yeterli sayıda hastanın gelmeyeceği öngörülüyorsa, testin transferi ile başka bir laboratuvarda analizidir. Ancak bu noktada örnekteki analitlerin transferden en az etkilenmesi gerekmektedir (1).

Protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) rutin laboratuvarlarda sıklıkla çalışılan koagülasyon testlerindedir (2). PTZ ile ekstrinsik ve ortak yol fonksiyonları değerlendirilebilir; faktör V, VII, X, protrombin ve fibrinojen düzeylerinden etkilenir. Oral antikoagülan monitorizasyonunda önemlidir (3). APTT ile intrinsik ve ortak yol fonksiyonları değerlendirilebilir; yüksek molekül ağırlıklı kininojen, prekallikrein, faktör VIII, IX, XI ve XII düzeylerinden etkilenir (4, 5).

Koagülasyon analizörleri; otomatize yada manuel kullanılan, yüksek volüm yada düşük volüm işleme kapasiteli olan, geniş bir test menüsünden daha az test çeşidi içeren kısıtlı menüleri barındıran otoanalizör grubudur. Artan yüksek volüm işleme talebi doğrultusunda, son 20 yılda otoanalizörlere olan talep giderek artmaktadır (6).

Bu amaçla çalışmamızda il merkezindeki devlet hastanesinde kullanılan foto-optik pıhtı saptama sistemine sahip yüksek volüm işleme özelliğine sahip Sysmex CS-2000i/2100i ile aynı ile bağlı ilçe devlet hastanesi laboratuvarında kullanılan mekanik pıhtı saptama sistemine sahip Coa DATA 4004 yarı-otomatik koagülasyon cihazlarının yöntemleri karşılaştırılmış ve sonuçlar arasındaki uyum ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız Mayıs-Haziran 2017 ayları arasında Çivril Devlet Hastanesi Tıbbi Laboratuvarına PTZ, APTT ve INR testleri istemi ile gelen 56 hastaya ait örnekte gerçekleştirilmiştir. Test istemleri Kardiyoloji polikliniğinde yapılmış ve laboratuvar numune alma kısmında 3,2%Na sitrat içeren tüplere örnek alımı gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalardan aynı hemşire örnek almıştır.

Örneklerin santrifüj işleminin ardından ayrılan plazma kısmından PTZ, APTT ve INR analizleri CoA-Data 4004 (LABOR BioMedical Technologies GmbH, Almanya) yarı-otomatize koagülasyon cihazında çalışılmıştır.

Aynı örnekler aynı gün ve 2 saat içinde il merkezindeki Servergezi Devlet hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Sysmex CS-2000i/2100i (Siemens Healthcare Diagnostik, Erlangen, Almanya) tam otomatize foto-optik pıhtı saptama cihazı ile pıhtı, kromojenik, im

munotürbidimetrik yöntemlere dayalı analiz gerçekleştirilmiştir.

Tüm analizler 1 ay içinde tamamlanmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS (18. Versiyon, IBM, 2012, ABD) paket program kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayanlar ise median (min-max) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği parametrik test için Student's t testi, non parametrik test için Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Parametrik test için pearson, non parametrik test için ise spearman, analitler arası ilişki analiz için kullanıldı. Ayrıca iki cihazdan alınan ölçümler için Bland & Altman grafiğide oluşturuldu.

Klinik karar düzeyi bakımından incelendiğinde PT, APTT testlerin anlamlılık farkı CLIA'nın izin verilebilen hatasına göre de hesaplandı. INR testi için iki cihaz arasındaki % biasını, dış kalite kontrol verilerindeki biasa göre değerlendirildi. İki cihaz arasındaki korelasyonu ise parametrik test için pearson, non parametrik test için ise spearman test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Ortalama bias (%) hesabı = [(yarı-otomatize cihaz sonucu - tam otomatize cihaz sonucu) / tam otomatize cihaz sonucu x 100]. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastalardan 25'ine ait kardiyovasküler ve ilgili hastalık tanısı laboratuvar bilgi sisteminden alınmıştır. 24 hastaya ait tanılar ise kardiyovasküler sistem dışı girişler olduğu saptanmıştır. 56 hastaya ait plazma örneklerinin coadata 4004 ve sysmex c2000i cihazları için hesaplanan ortalamalar tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Buna göre PTZ ve APTT testlerinin ortalaması tam otomatize cihazda daha yüksek saptanırken, INR tam otomatize cihazda daha düşük hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sadece APTT testinde gözlemlenmiştir ($p = 0,003$).

Yarı otomatize ve tam otomatize cihazlarda gerçekleştirilen normal ve abnormal düzeylerdeki iç kalite kontrol çalışmalarında gün içi ve günler arası CV her iki yöntem için $< 2\%$ idi.

Yöntemlerin korelasyonları PTZ için $r = 0.844$, INR için $r = 0.842$ ve APTT için $r = 0.737$ olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tam otomatize cihaz referans olarak kabul edilerek PTZ ve APTT testleri için total kabul edilebilir hata, CLIA kriterlerine göre hedef değerlerinin $\pm 15\%$ aralığı kabul edildiğinden yarı otomatize cihazın performansı kabul edilebilir aralıkta saptanmıştır. INR için CLIA da total kabul edilebilir hata verilmemişinden, dış kalite değerlendirme verileri kullanılarak ortalama bias hesaplanarak kabul edilebilir

biasa göre karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda INR için hesaplanan bias 3,22 kabul edilebilir biasa (dış kalite değerlendirme biası= 3,38) göre daha düşük olduğundan INR açısından da performans ortaya konulmuştur.

Her 3 analiz için birbirleri ile uyumun gösterildiği Bland-Altman grafikleri şekil 1'de verilmiştir. Grafiklerde her iki cihaza ait yöntemlerin sonuçlarının ± 2 standart sapma aralığında olduğu, rastgele yada sistematik bir hataya rastlanmadığı saptanmıştır.

Tartışma

Yarı otomatik koagülyasyon cihazı ile tam otomatik koagülyasyon cihazının yöntemlerini karşılaştırdığımız çalışmamızda PTZ ve INR analitleri arasında uyum görülürken, iki yöntem arasında APTT analiti açısından fark saptandı ($p=0,003$). Tam otomatize cihaz referans kabul edilerek CLIA total izin verilebilir hata $\pm 15\%$ izin verilebilir aralığı hesaplandığında APTT için yarı otomatize cihazın kabul edilebilir sınırdan olduğunu çalışmamızda gösterdik (Tablo 3).

CLIA kriterlerinde INR için total izin verilebilir hata yayınlanmadığı için kabul edilebilir biası dış kalite değerlendirme sonuçlarından elde ederek yarı otomatize cihazımızın biası ile karşılaştırdık ve INR için yarı otomatize cihazda daha düşük biasta analiz gerçekleştirdiğimizi ortaya koyduk (tablo 4).

Tablo 1. CoA Data 4004 ve Sysmex CS-2000i/CS-2100i PTZ, APTT, INR düzeyleri

Testler	Sysmex CS-2000i/CS-2100i	CoA Data 4004	p
PTZ (ort. \pm ss) (sn)	25,95 \pm 10,85	25,03 \pm 11,42	0,314
APTT (ort. \pm ss) (sn)	34,62 \pm 7,83	32,32 \pm 4,99	0,003
INR med(min-maks)	2,17(0,98-4,15)	2,24(0,95-6,26)	0,196

PTZ: Protrombin zamanı (ortalama \pm standart sapma)

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (ortalama \pm standart sapma)

INR: uluslararası normleştirilmiş oran (median, minimum-maksimum), sn: saniye

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. CoA Data 4004 ve Sysmex CS-2000i/CS-2100i PTZ, APTT, INR düzeylerinin korelasyon katsayısı ve istatistiksel anlamlılıkları

	R	P
PTZ(sn)	0.844	<0.001
APTT(sn)	0.737	<0.001
INR	0.842	<0.001

Tablo 3. CLIA $\pm 15\%$ total izin verilebilir hata sınırlarına göre CoA Data cihaz verilerinin referans kabul edilen Sysmex CS-2000i/CS-2100i cihazına göre karşılaştırması

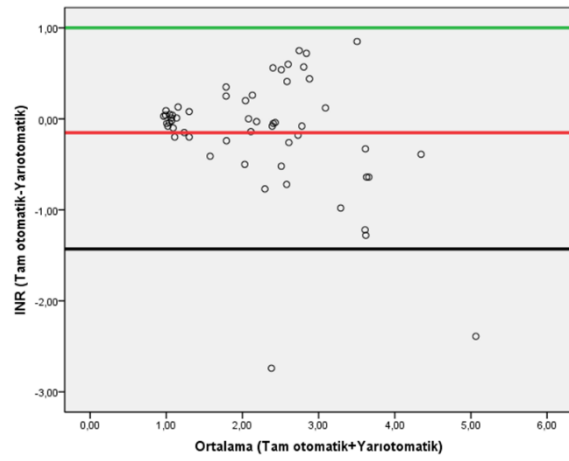
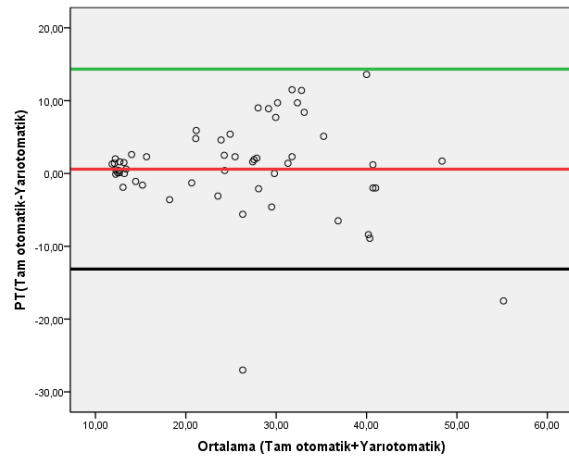
	TE _A , %	Sysmex CS-2000i/CS-2100i (Clin.Low-Clin.Up)	CoA Data 4004
PTZ (Mean) (sn)	± 15	25,95* (22,06-29,74)	25,03
APTT (Mean) (sn)	± 15	34,62* (31,427-39,813)	32,32
INR (Median)	-	2,17*	2,24

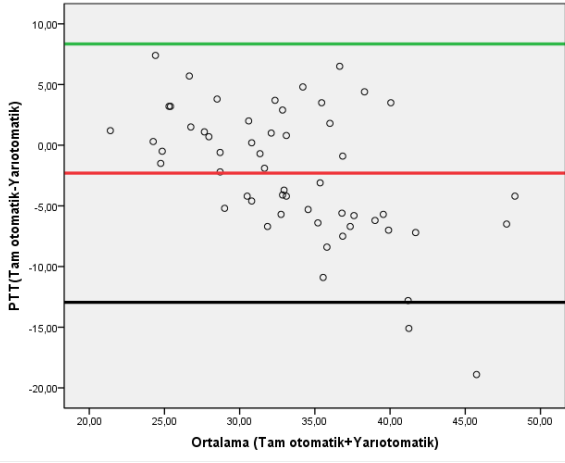
TE_A: Total izin verilebilir hata. TE_AClin.Low: klinik olarak önemsiz farklılık düşük limiti ve Clin.Up: klinik olarak önemsiz farklılık teşkil eden üst limit *http://www.westgard.com/biodatabase_2014-update.htm (6)

Tablo 4. INR sonucunun dış kalite değerlendirme sonucuna göre hesaplan kabul edilebilir bias değeri ile otomatize cihaza göre biasın karşılaştırması

	Sysmex CS-2000i/CS-2100i	CoA Data 4004	Ortalama bias (%)	Kabul edilebilir bias(%)*
INR	2,17(0,98-4,15)	2,24(0,95-6,26)	3,22	3,38

*Dış kalite değerlendirme raporlarından alınan bias değeri





Şekil 1. İki yöntem ile çalışılan PTZ, APTT ve INR testlerinin Bland-Altman Grafikleri

Kromojenik pıhtı oluşum ilkesine bağlı mekanik ölçüm kullanan yarı otomatize cihaz ile foto-optik pıhtıyı türbiditye dayalı ölçen tam otomatize cihaz arasında uyum saptanmıştır. Tekkesin ve arkadaşlarının bizim çalışmamıza benzer tasarladıkları çalışmada PTZ testi için $r=0,97$ ve PTT testi için ise $r=0,85$ olarak hesaplamışlardır (6). Yine foto-optik ve elektromekanik pıhtı saptama yöntemlerini 45 günlük bir periyotta 2000 örnek hacminde gerçekleştiren Bai ve arkadaşları (7) PTZ ve APTT testleri için r korelasyon katsayısını 0,99 hesaplamışlardır. Çalışmamızda yöntemler arası uyumun diğer çalışmalara göre daha düşük olmasını çalışmamızın bir kısıtlılığı olan örneklerin yaklaşık 1 saat araç ile transfer edilmesine bağlayabileceğimizi düşündük.

Her ne kadar ısı kontrollü ve ışık görmeyen transfer kaplarında örneklerin taşınması sağlansa da sürenin testler üzerine olumsuz etki yaratabileceğini öngördük. Öte yandan, Ergin ve arkadaşlarının transportun koagülyasyon testleri üzerinde yarattığı etkiyi tartışan çalışmalarında santrifüjü yapılmayarak taşınan örneklerde mekanik aglütinasyon nedeni ile olumsuz etkilendiğini öne sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda örneklerin mutlaka santrifüj edilerek taşınmasına hatta farklı tüplerden kaynaklı interferansın önüne geçilmesi için aynı tüpten analizine dikkat edilmiştir (8).

Çalışmamıza lipemik, ikterik ve hemolizli örnekleri dahil etmeyerek iki yöntem arasında interferansa yol açabilecek etmenleri çalışmanın başında dışlama kriteri olarak kabul ettik. Aggarwal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada iki yöntem arasındaki uyumsuzluğun en büyük sebebinin örneklerdeki interferansların olabileceğini ortaya koymuşlardır (9).

Çalışmamızda bir diğer kontrolü zor olan süreç ise örneklerin yarı-otomatize cihaz için ön işlem basamağına tabi tutulması idi. PTZ testi için pipetlenen plazma 60 saniye boyunca cihazda bir kuvvet içine pipetlenerek sonrasında rekombinan tromboplastin ile karıştırılarak, reaksiyon

sonuçlanması beklenmektedir. APTT testi için ise 2 basamaklı sıvı fosfolipit reaktifi ve kalsiyum klorür kimyasalı pipetleme işleminin ardından 60 saniye inkübasyon basamağı bulunmaktadır. Kullanıcının pipetleme hatalarının, sonuçlarda oluşan farklılığın nedeni olabileceğini düşündük.

Literatürde otomatize koagülyasyon sistemlerine ait birçok karşılaştırma çalışması bulunmaktadır (5, 10). Çalışmamızın, daha az sayıda ratlanan otomatize yarı otomatize sistemlerin karşılaştırmasına örnek teşkil edeceğini, küçük ölçekli laboratuvarlarda kullanılan yarı otomatize sistemlerin performansını değerlendirmede bir kaldırım taşı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Memişoğulları R., "Tıbbi Cihaz ve Malzeme Alımında Şartname Hazırlama ve İhale Süreci," Düzce Tıp Fakültesi Derg., 2008;2,45-50
2. Smythe M. A., Priziola J., Dobesh P. P., Wirth D., Cuker A., and Wittkowsky A. K., "Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism," J. Thromb. Thrombolysis, 2016;41(1)165-186
3. Kaserer A., Casutt M., Sprengel K., Seifert B., Spahn D. R., and Stein P., "Comparison of two different coagulation algorithms on the use of allogenic blood products and coagulation factors in severely injured trauma patients: A retrospective, multicentre, observational study," Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med., 2018;26(1)1-9
4. A. Mina, E. J. Favaloro, and J. Koutts, "Relationship between short activated partial thromboplastin times, thrombin generation, procoagulant factors and procoagulant phospholipid activity," Blood Coagul. Fibrinolysis, 2012;23(3):203-207
5. Rathod N., Nair S., Mammen J., and Singh S., "A comparison study of routine coagulation screening tests (PT and APTT) by three automated coagulation analyzers," Int. J. Med. Sci. Public Heal., 2016(5)8:1563
6. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biological variation, http://www.westgard.com/biodatabase_2014-update.htm
7. Tekkesin N. and Kilinc C., "Optical and Mechanical Clot Detection Methodologies: A Comparison Study for Routine Coagulation Testing," J. Clin. Lab. Anal., 2012;(26)3: 125-129
8. Bai B., Christie D. J., Gorman R. T., and Wu J. R., "Comparison of optical and mechanical clot detection for routine coagulation testing in a large volume clinical laboratory," Blood Coagul. Fibrinolysis, 2008;19(6)569-576
9. Ergin M., Erdogan S., Akturk O., and Erel O., "The effects of transport by car on coagulation tests," Clin. Chem. Lab. Med., 2017;55(12)1943-1947
10. Aggarwal S., Nayak D. M., and Manohar C., "Discrepancy in Optical & Mechanical Method in Coagulation Tests in a Turbid Sample," Indian J. Hematol. Blood Transfus., 2014;(30)402-404
11. Hur et al., "Comparison of international normalized ratio measurement between coaguchek XS plus and STA-R coagulation analyzers," Biomed Res. Int., 2013 <http://dx.doi.org/10.1155/2013/213109>

Obez adolesanlarda tiroid hormon düzeyleri ve vücut kompozisyon değerlerinin incelenmesi

Investigation of thyroid hormone levels and body composition values in obese adolescents

Sedat Bulut¹ , Selçuk Akın² , İhsan Çetin³ , Elif Değirmen² , Umut Durak⁴ 

¹ Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Batman, Türkiye

² Batman Bölge Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Batman, Türkiye

³ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Obezite oluşumunu etkileyen faktörleri belirlemek, ergenlik döneminde ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarını çözmek ve gerekli önlemleri almak çok önemlidir. Bu nedenle obezite gelişiminde rol oynayan tiroid hormon düzeyleri ve lipid profilleri ile vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi obez ergenlerde retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışma grubu, aynı gün içinde Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde vücut kompozisyonu ve biyokimyasal parametreleri ölçülen 45 obez, 48 aşırı kilolu ve 33 sağlıklı ergen kızdan oluştu. Adolesanların obezite durumu, kas, kemik ve yağ ağırlığı, yağ içeriği ve bazal metabolik hızının da dahil olduğu vücut kompozisyonu parametreleri incelendi. Adolesan kızlarda serum insülin düzeyleri, serbest tiroksin, tiroid uyarıcı hormon ve lipid profilleri de incelenmiştir.

Bulgular: Obez ergenlerin normal kilolu ve aşırı kilolu ergenlere göre total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Obez ergenlerde tiroid uyarıcı hormon düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: Bu bulgular obez ergen kızlarda tiroid uyarıcı hormon düzeylerinin anlamlı olarak değiştiğini göstermektedir. Ayrıca, bu hormon seviyelerinin değişmesinde rol oynayan faktörlerin açıklığa kavuşturulmasının, adolesan obezitesinin ve obezite ile ilgili komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunabileceği öne sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Vücut kompozisyonları, Tiroid stimulan hormon, Serbest tiroksin

Abstract

Background: It is very important to determine the factors affecting the formation of obesity and solve the health problems that may develop during adolescence and take necessary precautions. Thus, we aimed to retrospectively investigate the relationship between thyroid hormone levels and lipid profiles, which play important roles in the development of obesity, and body composition in obese adolescents.

Methods: The study population consisted of 45 obese, 48 overweight and 33 healthy adolescent girls, whose body compositions and biochemical parameters were measured at Batman State Hospital Diet Polyclinic on the same day. Adolescents' obesity status, body composition parameters including muscle, bone and fat weight, fat content and basal metabolic rate were examined. Serum insulin levels, free thyroxine, and thyroid stimulating hormone and lipid profiles were also examined in the participants.

Results: Obese adolescents had significantly higher total cholesterol, triglyceride and low-density lipoprotein levels than normal weight and overweight adolescents. The obese adolescents' thyroid stimulating hormone levels were significantly higher than the control group.

Conclusion: These findings indicate that thyroid stimulating hormone levels significantly changed in obese adolescent girls. However, it may be suggested that clarification of the factors involved in the change of these hormone levels may contribute to the prevention of adolescence obesity and obesity related complications.

Keywords: Obesity, Body compositions, Thyroid stimulating hormone, Free thyroxine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. İhsan Cetin

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı, 19040,
Çorum, Türkiye

Tel: +90 364 222 11 00

Fax: +90 364 222 11 02

E-mail: ihscetinilim@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 22/10/2018

Kabul tarihi / Accepted: 03/02/2019

Kongre Bilgisi: Bu çalışma
"Uluslararası Katılımlı XVII. Klinik
Biyokimya Kongresi, 4-7 Mayıs,
2017"de poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Obezite; vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel, ruhsal sorunlara neden olabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. Gelişen teknolojinin ve değişen sosyal yapının da etkisiyle zamanlarını bilgisayar ve televizyon başında geçirmekte olan çocuklarda ve adolesanlarda beslenme alışkanlıklarındaki değişim ile birlikte obezite prevalansı Türkiye'nin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır (1, 2).

İnsan vücudundaki birçok hücre ve dokunun fonksiyonu tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir. Tiroid hormonları metabolizmanın hızını belirler. Geçtiğimiz yüzyılda yapılan klinik çalışmalar, insanda enerji harcanmasının düzenlenmesinde tiroid hormonunun kritik rol oynadığını kanıtlamıştır. Kronik tiroid hormon replasmanı gerektiren hastaların incelendiği bir çalışmada, tiroksin (T4) dozundaki küçük değişikliklerin bile, kalorimetri ile ölçülen istirahat enerji gereksinimindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda plazma triiyodotronin seviyelerinin değişmeden kalması, yetişkin insanlarda enerji tüketiminde T4'e bağlı mekanizmaların varlığını göstermektedir (3). Normal tiroid fonksiyonuna sahip aşırı kilolu kişilerde, serum TSH düzeylerinin obezite derecesiyle ve metabolik sonuçlarıyla pozitif ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde destekleyen çalışmalarda bulunmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda hem subklinik hipotiroidi hem de aşırı kilolu hipotiroidi yüksek vücut kütle indeksi (VKİ) ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (5). Ayrıca normal referans aralığındaki tiroid fonksiyon testlerindeki hafif oynamalar kilo alma ve bölgesel obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır. Hipertiroidi tablosu olan birçok hastanın, farmakolojik tedavi sonrasında bile kilo verememe yakınmaları devam etmektedir (6).

Obez bireylerde vücut kompozisyonunun saptanmasında kullanılan farklı yöntemler vardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir yöntem olan biyoelektrik impedans analizinin (BIA) kullanımı da son yıllarda artış göstermiştir (7). Biyoelektrik impedans analiz yöntemi insan vücuduna alternatif akım uygulanması ile impedans denilen vektöriyel bir büyüklüğün ölçülmesi prensibine dayanır (8). Biyoelektrik impedans analiz metodu, hem yetişkinlerde hem adolesanlarda uygulama rahatlığı, tekrar edilebilir olması, sonuçları hızlı bir şekilde vermesi, girişimsel olmaması nedeniyle vücut bileşiminin değerlendirilmesinde kullanılan en etkin yöntemler arasındadır (7,8).

Vücut kompozisyonların değişmesi, besin alımı ve enerji tüketim dengesinin çeşitli faktörlerce etkilenmesine dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar artan vücut yağ miktarına bağlı olarak özellikle visseral yağ birikimindeki artmada olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon testlerinin çocukluk obezitesi ve yağ dokusu ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (9). Dahası 13-18 yaş aralığındaki obez adolesanlarda vücut kompozisyon değerleri ile lipit profil

düzeyle ve tiroid hormonları ilişkisini literatürde inceleyen kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu sebeple çalışmamızda, Batman ilinde yaşayan 13-18 yaş arası adolesanlara ait vücut kompozisyon parametrelerinin lipit profil, serbest tiroksin (sT4) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma Grupları

Bu çalışmada, Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde, Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, BIA ölçümü yapılan ve aynı gün içerisinde hormon ve biyokimya parametreleri ölçülen yaşları 13-18 arasında değişen 33 sağlıklı kontrol (percentil değerleri 5 ile 85 arasında), 48 aşırı kilolu (percentil değerleri 85 ile 95 arasında) ve 45 obez (percentil değerleri 95 üzerinde) toplam 126 adolesan kıza ait vücut kompozisyon değerleri ve tiroid hormonlarının da dahil olduğu kan parametreleri retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Batman Devlet Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (12.01.2017-68).

Biyoelektrik impedans analiz ölçümleri

Batman Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği'nde, Ocak 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, BIA ölçümü yapılan, yaşları 13-18 aralığındaki adolesan kız, Bundak ve ark. (10) belirlediği percentil eğrileri ve VKİ değerlerine göre gruplara ayrıldı. Buna göre, 5 ile 85 percentil arasında olanlar kontrol grubu, 85 ile 95 percentil arasında olanlar aşırı kilolu grubu ve 95 percentilin üzerinde olanlar obez grubu olarak belirlendi.

Çalışmamıza dâhil edilen adolesanlara ait vücut ağırlığı (kg), kas ağırlığı (kg), kemik ağırlığı (kg), yağ ağırlığı (kg), yağ oranı (%), mineral miktarı (kg), protein miktarı (kg), beden yoğunluğu, bazal metabolizma hızı (BMH), aktivite kalorisi (kkal/saat) ve toplam aktivite kalorisi değerleri BIA yöntemi ile tespit edildi.

Biyoelektrik impedans analiz ölçümleri Tanita-BC 418 MA segmental vücut kompozisyonu analizörü ile yapılmıştır. Bu cihaz, 8 elektrotlu, 50 kHz sabit akımla çalışan, 5 ayrı akım dalgası ile beş ayrı bölge için yağ oranı, kas kütlesi ve yağsız kütle değerlerini ölçen bir cihazdır (8,9).

Biyoelektrik impedans analiz, impedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokudaki sıvı kütlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu olay BIA kullanımının temelinde yatan prensiptir (11, 12). Bazal metabolizma hızı, 24 saatlik periyotta pasif ve aktif durumda vücut tarafından yakılacak kalorinin hesaplanmasında kullanılan bir in-

dektir. Bununla birlikte bireyin bir saatlik fiziksel aktivitesi esnasında harcadığı kaloringin betimlemesinde kullanılan aktivite kalori (kkal/saat) indeksi de BIA cihazı ile ölçülebilmektedir.

Biyokimyasal Parametreler

Çalışmamızda adolesanlarda kızlarda açlık glukoz, total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), insülin sT4 ve TSH düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Glukoz, total kolesterol (TK), trigliserit (TG), ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ölçümü Roche marka Cobas Integra 800 Biyokimya otoanalizöründe yine Roche marka kitlerle enzimatik kolorimetrik olarak çalışıldı. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ölçümü Friedewald formülü ile hesaplandı (13).

Friedewald Formülü: Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) = Total kolesterol - (HDL + TG/5).

Serum insülin, sT4 ve TSH düzeyleri Siemens marka ADVIA Centaur XP hormon otoanalizörü ile Kemilüminesans İmmün ölçüm metodu ile belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı ve Sigma Stat 3.5 kullanılarak değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları analiz edildi. Gruplar arası farklılıkları araştırmak için normal dağılan veriler için tek yönlü ANOVA testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Tek yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis testlerinin kullanımı sonrasında farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Post-Hoc ikişerli karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Adolesanlara ait vücut kompozisyonları ile biyokimyasal parametre düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde veri dağılımına uygun olarak parametrik Pearson veya parametrik olmayan Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ile sürekli değişkenler ise ortalama±standart sapma ya da median (25th-75th) şeklinde gösterildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 13-18 yaş aralığındaki 33 sağlıklı kontrol, 48 aşırı kilolu ve 45 obez toplam 126 adolesan kız dahil edilmiştir. Gruplar yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldığı zaman kontrol, aşırı kilolu ve obez gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmaya katılan gruplara ait vücut kompozisyon değerleri incelendiği zaman; kemik ağırlığı, yağ ağırlığı, yağ oranı, beden yoğunluğu ve toplam aktivite kalorisi gruplar arasında birbirlerinden anlamlı olarak farklılık gösterdi ($p<0,05$; Tablo 1). Mineral miktarı kontrol grubunda ($3,08\pm0,65$), aşırı kilolu ($3,48\pm0,5$) ve obezlere ($3,66\pm0,69$) göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p=0,013$ ve $p<0,001$). Protein miktarları obezlerde [$10,69(9,99-11,17)$], kontrol grubu [$9,16(8,32-9,96)$] ve aşırı kilolulara [$9,59(9,13-10,27)$] göre anlamlı

olarak yüksekti (sırasıyla, $p<0,001$ ve $p=0,003$). BMH değerleri obezlerde [$1671(1589-1791)$], kontrol grubuna [$1418(1323-1505)$] göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$; Tablo 1).

Biyokimyasal parametreler açısından gruplar arası farklılıklar incelendiği zaman; kolesterol düzeyleri obezlerde ($178,3\pm21,3$), kontrol ($146,2\pm29,6$) ve aşırı kilolulara ($162,5\pm15,5$) göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,049$). Trigliserid düzeyleri obezlerde ($129,8\pm46,0$), kontrol ($79,2\pm35,9$) ve aşırı kilolulara ($95,8\pm41,7$) göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,018$ ve $p=0,038$). Benzer şekilde, LDL kolesterol düzeyleri obezlerde ($112,1\pm20,7$), kontrol ($78,2\pm27,7$) ve aşırı kilolulara ($93,5\pm15,5$) göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p=0,011$). Son olarak, TSH düzeyleri obezlerde [$1.86(1.42-2.42)$ mIU/L], kontrol grubuna [$0.95(1.42-2.25)$ mIU/L] göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.049$; Tablo 2).

Adolesanlara ait serum lipit profil ile vücut kompozisyon değerleri arasındaki korelasyonlar incelendiği zaman; serum kolesterol düzeylerinin kilo, VKİ, kas ağırlığı, kemik ağırlığı, protein miktarı ve toplam aktivite kalorisi değerleriyle anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla, $r=0,329$, $p=0,024$; $r=0,393$, $p=0,006$; $r=0,318$, $p=0,030$; $r=0,332$, $p=0,023$; $r=0,321$, $p=0,028$ ve $r=0,289$, $p=0,049$). Serum trigliserid düzeylerinin kilo, VKİ, kas ağırlığı, kemik ağırlığı, mineral miktarı, protein miktarı, BMH ve toplam aktivite kalorisi değerleri ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla, $r=0,366$, $p=0,010$; $r=0,411$, $p=0,003$; $r=0,418$, $p=0,003$; $r=0,380$, $p=0,007$; $r=0,323$, $p=0,024$; $r=0,403$, $p=0,004$; $r=0,361$, $p=0,011$; $r=0,406$, $p=0,004$). Serum HDL düzeyleri VKİ ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi ($r=-0,342$, $p=0,017$). Serum LDL düzeyleri kilo, VKİ, kemik ağırlığı, yağ ağırlığı ve yağ oranı ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterirken, beden yoğunluğu ile anlamlı düzeyde negatif korelasyon gösterdi (sırasıyla, $r=-0,369$, $p=0,009$; $r=0,449$, $p=0,001$; $r=0,310$, $p=0,030$; $r=0,368$, $p=0,009$; $r=0,286$, $p=0,047$; $r=-0,284$, $p=0,048$; Tablo 3).

Adolesanlara ait serum tiroid hormon ve vücut kompozisyon değerleri arasındaki korelasyonlar incelendiği zaman; serum ST4 düzeylerinin kilo değerleri ile korelasyon gösterdiği ancak bu korelasyonun istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı görüldü ($r=0,182$, $p=0,076$; Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmanın bulguları, obez adolesan kız çocuklarına ait tiroid uyarıcı hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu obez yetişkinlerde olduğu gibi obez adolesanlarda da obezite gelişiminde tiroid hormonlarının rolü olabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait yaş ve vücut kompozisyon değerleri

Parametreler	Çalışma Grupları			Karşılaştırmalar		
	Kontrol (n=33)	Aşırı Kilolu (n=48)	Obez (n=45)	Kontrol-Aşırı Kilolu p	Kontrol-Obez-p	Aşırı Kilolu - Obez p
Yaş (yıl)	15,3±2,32	14,9±2,76	15,8±2,11	0,73	0,657	0,177
Boy (cm)	163,8±8,02	164,6±6,14	164,0±7,3	0,873	0,995	0,9
Kilo (kg)	64,93±19,06	74,5±8,12	91,3±11,5	0,004	<0,001	<0,001
VKİ (kg/m ²)	23,04±1,46	27,4±2,13	33,8±2,71	<0,001	<0,001	<0,001
Kas Ağırlığı (kg)	42,8(39,9-45,2)	45,9(44,2-48,62)	50,9(47,4-53,6)	0,042	<0,001	0,002
Kemik Ağırlığı (kg)	2,2(2,1-2,4)	2,45(2,30-2,60)	2,70(2,60-2,95)	0,001	<0,001	<0,001
Yağ Ağırlığı (kg)	15,77±4,90	24,5±5,5	36,4±6,99	<0,001	<0,001	<0,001
Yağ Oranı (%)	25,08±7,36	32,8±5,0	39,8±4,92	<0,001	<0,001	<0,001
Mineral Miktarı (kg)	3,08±0,65	3,48±0,5	3,66±0,69	0,013	<0,001	0,355
Protein Miktarı (kg)	9,16(8,32-9,96)	9,59(9,13-10,27)	10,69(9,99-11,17)	0,071	<0,001	0,003
Beden Yoğunluğu	1,03±0,016	1,02±0,011	1,00±0,11	<0,001	<0,001	<0,001
BMH (kkal)	1418(1323-1505)	1515(1451-1608)	1671(1589-1791)	0,329	0,003	0,084
Aktivite Kalorisi (kkal/saat)	195,2(185,5-205,0)	175,7(166,0-185,5)	156,2(146,5-166,0)	0,996	0,24	0,148
Toplam Kalori (kkal)	1594(1507-1675)	1673(1622-1720)	1821(1733-1932)	<0,001	<0,001	<0,001

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, sT4: Serbest Tiroksin, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon. Veriler sürekli değişkenler için ortalaması±SD veya medyan (25th-75th) olarak ifade edildi.

Tablo 2. Çalışma gruplarına ait kan parametre değerleri

Parametreler	Çalışma Grupları			Karşılaştırmalar		
	Kontrol (n=33)	Aşırı Kilolu (n=48)	Obez (n=45)	Kontrol-Aşırı Kilolu p	Kontrol-Obez-p	Aşırı Kilolu Obez p
Glukoz (mg/dL)	88,0(85,0-91,0)	92,0(84,5-98,0)	90,5(83,0-103,2)	0,13	0,209	0,967
Kolesterol (mg/dL)	146,2±29,6	162,5±15,5	178,3±21,3	0,182	0,003	0,049
Trigliserid (mg/dL)	79,2±35,9	95,8±41,7	129,8±46,0	0,626	0,018	0,038
HDL (mg/dL)	51,7±4,49	49,8±9,59	43,9±9,1	0,876	0,119	0,095
LDL (mg/dL)	78,2±27,7	93,5±15,5	112,1±20,7	0,201	0,001	0,011
sT4 (ng/dL)	1,08±0,15	1,08±0,14	1,12±0,17	0,98	0,641	0,988
TSH (mIU/L)	0,95(1,42-2,25)	1,42(0,95-2,49)	1,86(1,42-2,42)	0,769	0,049	0,055
İnsülin (mU/L)	12,9(9,61-15,0)	13,7(12,3-22,3)	15,2(14,73-25,3)	0,462	0,157	0,456

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, sT4: Serbest Tiroksin, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon. Veriler sürekli değişkenler için ortalaması±SD veya medyan (25th-75th) olarak ifade edildi.

Tablo 3. Serum glukoz ve lipit profil düzeyleri ile vücut kompozisyon değerleri arasındaki korelasyonlar

Parametreler		Glukoz	TK	TG	HDL	LDL
Boy (cm)	r	-0,09	0,056	0,045	-0,041	0,07
	p	0,376	0,71	0,76	0,782	0,632
Kilo (kg)	r	0,108	0,329	0,366	-0,285	0,369
	p	0,286	0,024	0,01	0,05	0,009
VKİ (kg/m ²)	r	0,171	0,393	0,411	-0,342	0,449
	p	0,088	0,006	0,003	0,017	0,001
Kas Ağırlığı (kg)	r	0,112	0,318	0,418	-0,192	0,248
	p	0,269	0,03	0,003	0,19	0,086
Kemik Ağırlığı (kg)	r	0,114	0,332	0,38	-0,221	0,31
	p	0,258	0,023	0,007	0,131	0,03
Yağ Ağırlığı (kg)	r	0,079	0,243	0,214	-0,284	0,368
	p	0,437	0,1	0,141	0,051	0,009
Yağ Oranı (%)	r	0,059	0,128	0,05	-0,217	0,286
	p	0,557	0,392	0,735	0,139	0,047
Mineral Miktarı (kg)	r	0,133	0,218	0,323	-0,08	0,169
	p	0,188	0,14	0,024	0,591	0,244
Protein Miktarı (kg)	r	0,089	0,321	0,403	-0,214	0,253
	p	0,377	0,028	0,004	0,144	0,079
Beden Yoğunluğu	r	-0,059	-0,128	-0,047	0,21	-0,284
	p	0,563	0,392	0,751	0,152	0,048
BMH (kkal)	r	0,142	0,158	0,361	-0,16	0,11
	p	0,159	0,289	0,011	0,277	0,453
Aktivite Kalorisi (kkal/saat)	r	-0,079	0,089	-0,034	0,229	-0,017
	p	0,433	0,55	0,817	0,118	0,907
Toplam Aktivite Kalorisi (kkal)	r	0,068	0,289	0,406	-0,186	0,216
	p	0,503	0,049	0,004	0,207	0,136

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid,

Çalışmamızda da obez çocukların hem normal kilolu çocuklara hem de aşırı kilolu çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek TK, TG ve LDL seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur.

Obez yetişkinlerde olduğu gibi obez çocuklarda da plazma lipid seviyelerindeki anormalliklere sık rastlanmaktadır. Boyd ve ark. (14) hem kız hem de erkek çocuklarda obezite seviyesi arttıkça HDL düzeyinde azalma, TK ve LDL düzeylerinde ise artma olduğunu ifade etmişlerdir. Reinehr ve ark. (15) obez çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada, obez ve kontrol grubu arasında serum HDL düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, adolesanlara ait serum TK, TG ve LDL düzeylerinin kilo ve VKİ parametreleri ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdi. Diğer taraftan adolesanlara ait serum HDL düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı düzeyde negatif vardı.

Hashemipour ve ark. (16) obez çocuklarda ve adolesanlarda antropometrik ölçümlerin ve VKİ'nin TK, TG ve LDL düzeyleri ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Benzer şekilde Lunardi ve ark. (17) yaptıkları çalışmada; VKİ'nin yükselmiş TG ve LDL düzeylerinin ve obez çocuklarda gelişen dislipidemisinin bir belirteci olarak kullanılabileceğini dile getirmişlerdir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular da çalışma grubumuzdaki obez adolesanların dislipidemi tablosu dikkate alındığında, obez adolesanların KVH açısından ne denli bir risk içinde olduklarını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda obez adolesanlara ait TSH düzeylerinin normal kilolu çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

Obez bireylerde TSH'nın adipoz dokuya etkisi hala tartışma konusudur. Dahası bu konuda çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir. Tiroid hormonlarının termogenez üzerine düzenleyici etkilerinin olması obezite gelişimi üzerine potansiyel bir faktördür (18). Bhowmick ve ark.'nın (19) çalışmasında 6-17 yaş arası 308 obez çocuktan 36'sında TSH seviyesinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada benzer şekilde obez olgularda kontrol grubuna göre TSH seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek ve ağır obezlerde sT3 düzeyinin hafif-orta obez ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur (20). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, Bastemir ve ark. (4) yetişkin obez kadınlara ait TSH düzeylerinin normal kilolu kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Tablo 4. Serum hormon düzeyleri ve vücut kompozisyon değerleri arasındaki korelasyonlar

Parametreler		sT4	TSH	İnsülin
Boy (cm)	r	0,098	0,027	-0,088
	p	0,343	0,793	0,787
Kilo (kg)	r	0,182	0,001	0,35
	p	0,076	0,993	0,265
VKİ (kg/m ²)	r	0,03	0,056	0,439
	p	0,775	0,588	0,153
Kas Ağırlığı (kg)	r	0,119	0,08	0,344
	p	0,25	0,436	0,274
Kemik Ağırlığı (kg)	r	0,104	0,083	0,402
	p	0,313	0,424	0,196
Yağ Ağırlığı (kg)	r	0,038	-0,009	0,327
	p	0,715	0,93	0,3
Yağ Oranı (%)	r	0,015	-0,009	0,327
	p	0,887	0,93	0,3
Mineral Miktarı (kg)	r	0,008	-0,065	-0,023
	p	0,937	0,528	0,943
Protein Miktarı (kg)	r	0,143	0,12	0,416
	p	0,163	0,244	0,178
Beden Yoğunluğu	r	-0,016	0,026	-0,272
	p	0,879	0,803	0,393
BMH (kkal)	r	0,141	0,122	0,355
	p	0,171	0,235	0,258
Aktivite Kalorisi (kkal/saat)	r	0,063	0,021	-0,348
	p	0,54	0,836	0,268
Toplam Aktivite Kalorisi (kkal)	r	0,163	0,077	0,344
	p	0,114	0,457	0,273

BMH: Bazal metabolizma hızı, sT4: Serbest Tiroksin, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, VKİ: Vücut kütle indeksi.

Diğer taraftan, Nader ve ark. (21) yaptıkları bir çalışmada, 20 aşırı kilolu ve 30 obez çocuk TSH düzeyleri açısından incelenmiş, her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Aynı çalışmada obezitenin derecesi ile TSH düzeyleri arasında bir farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Mutlu ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada obez hastalar ile kontrol grubunun TSH ve sT4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda ST4 düzeyleri açısından obez, aşırı kilolu ve kontrol grubu adolesan kızlar arasında anlamlı olarak bir fark bulunmamasına rağmen, adolesan kızlara ait ST4 düzeylerinin kilo değerleri ile korelasyon gösterdiği ancak bu korelasyonun istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,076$).

Boyras tarafından yapılan bir çalışmada (20) VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon olduğu, sT3 ve sT4 ile obezite arasında ise anlamlı korelasyon bulunmadığı ifade edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada obezite ile TSH arasında pozitif bir ilişki olduğu ancak sT4 ile arasında bir ilişkiye rastlanmadığı raporlanmıştır (23). Benzer sonuçların elde edildiği başka bir çalışmada da sT4 ile obezite arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (24).

Farklı çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların, oluşturulan çalışma gruplarının yaş ortalamalarının, aktivite düzeylerinin, yaşam biçimlerinin, cinsiyet özelliklerinin ve diğer bazı faktörlerden etkilenmiş olabileceği düşünülebi-

li. Bununla birlikte, çalışmamızda obez adolesan kızların, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek TSH düzeylerine sahip olmaları, yapılan daha önceki çalışmalarda obez bireylerden elde edilen TSH bulgularıyla paralellik göstermektedir (4,20,21,22). Dahası Bastemir ve ark. yaptıkları çalışmaya ait bulgular ve araştırma sonuçlarımız göz önüne alındığı zaman, sadece yetişkin obez kadınların değil, adolesan obez kızlarında TSH düzeylerinin normal kilolulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, bayanlarda yaştan bağımsız olarak obeziteyle birlikte TSH düzeylerinde bir yükselme meydana geldiği öne sürebilir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamıza dahil edilen adolesan sayısının az olması sonuçların genellenebilmesi açısından önemli bir kısıtlılıktır. Bununla birlikte, bu çalışmanın sadece kız adolesanların verileri ile yürütülmüş olması cinsiyet karşılaştırılmasına imkan vermemiştir. Ayrıca, vücut kompozisyon değerlerinin yağ dokusu ile ilişkili leptin, visfatin, lipokalin gibi adipokinler ve obezitenin oluşumunda rol oynayan diğer hormon düzeyleri ile ilişkisinin incelenmesi daha kapsamlı bir değerlendirmeye olanak sağlayabilir.

Sonuç

13-18 yaş aralığındaki obez adolesan kız çocuklarına ait tiroid uyarıcı hormon düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak yüksek olması, obez

yetişkinlerde olduğu gibi obez adolesanlarda da obezite gelişiminde tiroid hormonlarının rolü olabileceğini ortaya koymaktadır. Adolesan dönemdeki bireylerde beden gelişimi ve hızı diğer gelişim dönemlerine göre oldukça farklı olduğu için obezite ile ilişkili hormon ve vücut biyokimyasal parametrelerin takibi obezitenin önlenmesi açısından önemli katkılar sunabilir.

Kaynaklar

1. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):129-43.
2. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(3):315-21.
3. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008;18(2):141-4.
4. Bastemir M, Akin F, Alkis E, Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function. *Swiss Med Wkly* 2007;137(29-30):431-4.
5. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Tracy RP, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1220-6.
6. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J* 2012;1(3):159-67.
7. Fuller NJ, Fewtrell MS, Dewit O, Elia M, Wells JC. Segmental bioelectrical impedance analysis in children aged 8-12 y: 2. The assessment of regional body composition and muscle mass. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(5):692-700.
8. Camina Martín MA, de Mateo Silleras B, Redondo del Río MP. Body composition analysis in older adults with dementia. Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(11):1228-33.
9. Boyraz M. Çocuklarda Obezite ve Tiroid Fonksiyon Testleri ilişkisi (Relationship between obesity and thyroid function tests in children), *Yeni Tıp Dergisi* 2013;30: 160-3.
10. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children, *Acta Paediatr* 2006;95(2): 194-8.
11. Martelletti P, Andreoli A, Bernoni RM, Di Sabato F, Del Bolgia F, Baldi A, Sasso GF, Barra P, De Lorenzo A, Giacobozzo M. Bioelectrical impedance assay (BIA) of total body composition in alcohol-induced migraine patients. Preliminary report. *Headache* 1991;31(1):41-5.
12. Camina Martín MA, de Mateo Silleras B, Redondo del Río MP. Body composition analysis in older adults with dementia. Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(11):1228-33.
13. Referans Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS: Estimation of the Concentration of LowDensity Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, *Clin Chem* 1972;18:499-502.
14. Boyd GS, Koenigsberg J, Falkner B, Gidding S, Hassink S. Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116(2):442-6.
15. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55(1):113-8.
16. Hashemipour M, Soghrati M, Malek Ahmadi M, Soghrati M. Anthropometric indices associated with dyslipidemia in obese children and adolescents: a retrospective study in isfahan. *ARYA Atheroscler* 2011;7(1):31-9.
17. Lunardi CC, Petroski EL. Body mass index as a marker of dyslipidemia in children. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(1):22-7.
18. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):85-98.
19. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, Rettig KR. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup. *J Natl Med Assoc* 2007;99(7):773-6.
20. Boyraz M. Çocuklarda Obezite ve Tiroid Fonksiyon Testleri ilişkisi (Relationship between obesity and thyroid function tests in children). *Yeni Tıp Dergisi* 2013; 30: 160-3.
21. Nader NS, Bahn RS, Johnson MD, Weaver AL, Singh R, Kumar S. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population. *Thyroid*. 2010;20(12):1333-9.
22. Mutlu G, Özsu E, Çizmecioglu F, Hatun Ş. Şişman çocuklarda hafif TSH yüksekliği: Nasıl bir sorun?, *Türk Ped Arş* 2011;46: 33-36.
23. Karakurt F, Çarçoğlu A, Köroğlu M, Us B, Kasapoğlu B. Tiroid fonksiyonları obezite için bir risk faktörü müdür? *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26: 27-30.
24. Kazma E. Üniversite Öğrencileri Arasında Obezite Prevalansı Ve Oluşum Nedenlerinin Saptanması, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul. 2013;16-19.

Çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen sepsis olgularının geriye dönük analizi

Retrospective analysis of sepsis cases in pediatric intensive care unit

Abdullah SOLMAZ¹ , Ahmet GÜZELÇİÇEK¹ ¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışma ile son 4 yıllık süre içinde Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBU) yatarak tedavi görmüş ve kan kültüründe üreme olmuş hastaların hastane kayıtları üzerinden geriye dönük taraması yapılarak değerlendirilmesi amaçlandı. Bu çalışma Şanlıurfa'daki Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde sepsis olgularını değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Literatür bilgileri ışığında bölgemizde sepsise neden olan mikroorganizmaların belirlenmesi ve klinik risk faktörlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Tamamı üçüncü basamak olan 14 yataklı çocuk yoğun bakım ünitemizde Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastaların kan kültüründe izole edilmiş hastane enfeksiyonlarına ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar ve eş zamanlı olarak beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit, C-reaktif protein düzeyleri ile hastanede yatış süresi, yatışın kaçınıcı gününde üreme meydana geldiği, santral venöz katater varlığı, mekanik ventilatörde takip durumu ve taburculuk şekli değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma periyodu boyunca hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesinde yatarak tedavi gören hasta sayısı 1834 idi. Bu hastalardan alınan toplam 885 kan kültürü sonucu incelendi. Toplam 115 hastada kan kültürü ile kanıtlanmış sepsis meydana geldi. Hastaların yaş ortalaması 2,14/yıl (min:2 ay, maks:16 yaş) idi. Yatan hasta mortalite oranı %16.52 idi. En sık üreyen mikroorganizma 43 (%37.4) olguda *Candida spp.* idi. Kültürde üreyen diğer mikroorganizmalar ise 16 (%13.9) olguda *Klebsiella pneumoniae*, 10 (%8.7) olguda *Acinetobacter baumannii* kompleks, 9 (%7.8) olguda *Metisilin dirençli koagülaz negatif staphylococcus*, 9 (%7.8) olguda *Pseudomonas aeruginosa*, 6 (%5.2) olguda *Escherichia coli*, 6 (%5.2) olguda *Metisilin dirençli staphylococcus aureus*, 5 (%4.3) olguda *Metisilin duyarlı staphylococcus aureus*, 5 (%4.3) olguda *Metisilin duyarlı koagülaz negatif staphylococcus*, 3 (%2.6) olguda *Serratia marcescens*, 3 (%2.6) olguda *Corynebacterium spp.* olarak bulunmuştur.

Sonuç: Medikal ve tıbbi gelişmeler, ayrıca yoğun bakım ünitelerinde çalışan deneyimli sağlık personellerinin artması mortalite oranlarını azaltmakla birlikte yatış süresinde uzamalara neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki yatış süresinin uzun olması bu hastalarda hastane enfeksiyonları görülme sıklığını artırmaktadır. Çocuk yoğun bakım ünitemizde kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların sıklığının belirlenmesi, uygun antimikrobiyal tedaviyi belirlemede gerekli ve önemlidir. Bu nedenle kliniği bozulan hastalarda üreme riski olan mikroorganizmaların önceden öngörülmesi, tedavisinin buna göre düzenlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu konuda bölgesel ve çok merkezli güncel çalışmalar yapılarak hastane enfeksiyonları hakkında farkındalık artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım, Hastane enfeksiyonları, Kan kültürü

Abstract

Background: The aim of this study is to retrospectively evaluate the patients who had been treated in Harran University Research and Practice Hospital Pediatric Intensive Care Unit and had blood culture reproduction during the last 4 years via hospital information management system. This study is important because it is the first study to evaluate sepsis cases in the Pediatric Intensive Care Unit in Şanlıurfa. In the light of the literature, it is aimed to determine the microorganisms that cause sepsis in our region and to discuss clinical risk factors.

Methods: Data of hospital infections isolated from blood culture of patients who were hospitalized between January 2015 and December 2018 in our 14-pediatric intensive care unit, all of which is a third step, were analyzed retrospectively. Microorganisms produced in blood cultures, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, platelets, C reactive protein levels, duration of hospitalization, reproduction on the day of hospitalization, presence of central venous catheter, monitoring condition in mechanical ventilator and the type of discharge were evaluated simultaneously.

Results: During the study period, the number of inpatients in the pediatric intensive care unit of our hospital was 1834. A total of 885 blood cultures results obtained from these patients were evaluated. Blood culture results of 115 patients showed, a laboratory-proven, reproduction. The mean age of the patients was 2.14 / year (min: 2 months, max: 16 years). The inpatient mortality rate was 16.52%. The most productive microorganism, in 43 (37.4%) cases, was *Candida spp.* Other microorganisms produced in culture were *Klebsiella pneumoniae* in 16 (13.9%) cases, *Acinetobacter baumannii* complex in 10 (8.7%) cases, methicillin resistant coagulase negative staphylococcus in 9 (7.8%) cases, *Pseudomonas aeruginosa* in 9 (7.8%) cases, *Escherichia coli* in 6 (5.2%) cases, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 6 (5.2%) cases, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in 5 (4.3%) cases, methicillin-sensitive coagulase-negative staphylococcus in 5 (4.3%) cases, *Serratia marcescens* in 3 (2.6%) cases and *Corynebacterium spp.* in 3 (2.6%) cases.

Conclusion: Medical developments, as well as the increase in experienced health personnel working in intensive care units, decrease the mortality rate and cause prolongation of hospitalization period. The length of hospitalization in intensive care units increases the incidence of hospital infections in these patients. Determination of the frequency of microorganisms isolated in blood cultures in our pediatric intensive care unit is necessary and important in determining appropriate antimicrobial therapy. In the following period, awareness about hospital infections should be increased by making regional and multicentre studies to regulate the treatment of the microorganisms that are at risk of reproduction in patients with deterioration of the clinic.

Keywords: Pediatric intensive care, Hospital infections, Blood culture

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Abdullah SOLMAZ

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

Tel: +90 533 494 40 91

E-mail: dr.solmaz@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:01.02./2019

Kabul tarihi / Accepted: 15/03/2019

Giriş

Hastane enfeksiyonu (HE) hastaneye başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan, yatıştan 48-72 saat sonra gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanır (1). HE diğer adıyla nazokomiyal enfeksiyon "sağlık bakım hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon (health-care associated infection)" olarak da adlandırılmaktadır (2). HE, hastanın hastanede yattığı süreçte edinilen, enfeksiyöz ajan veya toksinlerle ilişkili olarak ortaya çıkan lokal veya sistemik hastalıklar olarak da tanımlanır (3). Genellikle hastanın hastaneye yattıktan 48 saat sonra oluşan veya hastaneden taburcu edildikten sonraki 10 günlük süre zarfında ortaya çıkan enfeksiyonlar bu bölümde incelenirler (4,5). Fakat hastaneye yatış yapıldıktan 72 saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonları HE olarak tanımlayan yayınlar da vardır (6,7).

HE hasta bakımı sürecinde gelişen önemli bir sağlık problemidir ve bu problemin çözümü tam olarak hiçbir sağlık kuruluşu tarafından sağlanamamıştır (1). HE yoğun bakım ünitelerinde önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu enfeksiyonlar ayrıca, hastanede kalış süresinin uzamasına, antibiyotik kullanım oranının artmasına ve dolaylı olarak yoğun bakım maliyetlerinin yüksek olmasına yol açmaktadır.

HE yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ), diğer kliniklere oranla daha fazla sıklıkta görülmektedir. Bu yüksek oran; YBÜ yatış sürelerinin uzunluğu, tıbbi cihaz kullanımının ve hastalara uygulanan girişimsel işlemlerin fazla olması ile açıklanabilir. Gelişmiş ülkelerdeki çocuk yoğun bakım ünitelerinde HE oranlarının erişkin hastalara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (8,9). Avrupa'da yapılan bir çalışmada genel pediatri ünitelerinde HE insidansının %1, çocuk yoğun bakım ünitelerinde (ÇYBÜ) ise %23.6 olduğu bildirilmiştir (9). Ülkemizde yapılan ÇYBÜ'deki çalışmalar kısıtlı sayıdadır ve bu oran %9.1 ile %42.5 arasında farklılık göstermektedir (10,11).

HE sıklığı hastaların yaşları ile de farklılık göstermektedir. HE hızı çocuk hastalarda yaşla ters orantılı olarak artmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalar ÇYBÜ'deki enfeksiyon oranlarının %3-27 arasında değiştiğini belirtmiş, özellikle 2 yaş altındaki çocukların daha fazla oranda (%25) risk altında oldukları belirtilmiştir (12). HE'ler YBÜ'de en sık olarak nazokomiyal pnömoniler ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) oluştururken, YBÜ dışında birincil sıklıkta üriner sistem enfeksiyonları ardından da ikinci olarak ise hastane kaynaklı pnömoniler görülmektedir (2). ÇYBÜ'deki HE'lerin etyolojileri ve antibiyotiğe direnç durumları yıllar içerisinde değişim göstermekte ve üniteden üniteye değişebilmektedir. Ayrıca çoklu antibiyotik direnci olan gram-negatif mikroorganizmalardan, dirençli stafilokok ve enterokok etkenlerinden kaynaklanan enfeksiyon oranlarında artış ve bu etkenlere bağlı olarak ciddi klinik problemler görülmeye başlamıştır (13).

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin, 14 yataklı ÇYBÜ'de Ocak 2015 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalara ait veriler geriye dönük olarak incelendi. HE tanısı "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" kriterlerine göre değerlendirildi (2,14,15). Kan kültüründe üreme olmasına karşın klinik olarak CDC sepsis kriterlerine uymayan olgular veya ardışık iki kan kültüründe farklı etken izole edilen olgular dahil edilmemiştir. Hastaneye yattıktan en az 48 saat sonra kan kültüründe üreyen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Kan kültür örneğinin alınması ile eş zamanlı olarak kan beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, santral venöz katater varlığı, mekanik ventilatöre bağlanma durumu ile taburculuk şekli incelenmiştir.

Etik Onay

Bu çalışma için etik onayı Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar 04.10.2018 tarihli 10 nolu oturumun 26 sayılı Etik Kurulu'ndan alındı.

İstatistik Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences" version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) lisanslı programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin analizi, verilerin dağılımı ve homojenliği dikkate alınarak One way Anova ve Kruskal-wallis testlerinden uygun olanı kullanıldı. One way Anova testinde varyanslar eşit dağıldığında Tukey, eşit dağılmadığında Tamhane'nin T2 post hoc analiz testi kullanıldı.

Bulgular

ÇYBÜ'ye Ocak 2015 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hasta sayısı 1834 idi. Toplam 885 adet kan kültürü alındı. Kan kültürü alınan hastaların 115'inde (%12.9) üreme meydana geldi. 140 (%15.8) hastanın kan kültüründe kontaminasyon söz konusu idi. Üreme olmayan kültür sayısı 630 (%71.1) olarak belirlendi. Kan kültüründe üreme olan hastaların 49'u (%42.6) kız, 66'sı (%57.4) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 2.14 (min:1 ay, maksimum:16 yaş), ortalanca yaş 1 yaş altı (0 yaş) idi. Ventilator kullanım oranı kan kültüründe üreme olan hastalarda %63.5 iken, %36.5'inde ventilatör gereksinimi olmadı. Kan kültüründe üreme olan 115 hastanın yıllara göre değerlendirilmesi yapıldığında 2015 yılında 26 (%22.6), 2016 yılında 20 (%17.4), 2017 yılında 38 (%33) ve 2018 yılında 31 (%27) hastada üreme meydana geldi. Üreme olan hastaların 47'si (%40.9) mortalite ile taburcu olmuşken, 68 (%59.1) hasta şifa ile taburcu olmuştur. Kan kültüründe üreme ortalama olarak yatışlarının 30. gününde oldu. Ortalama değerler sırasıyla; yatış günü 56.76/gün, beyaz küre sayısı 13.56, nötrofil sayısı 8.85, lenfosit sayısı 3.13, trombosit sayısı 249.45, CRP düzeyi 8.04 olarak bulundu. Üreyen mikroorganizmaların 28'i (%24.3) gram

pozitif, 44'ü (%38.3) gram negatif ve 43'ü (%37.4) candida enfeksiyonu şeklindedir. En sık üreyen mikroorganizma 43 (%37.4) olguda *Candida spp.* idi. Kültürde üreyen diğer mikroorganizmalar ise 16 (%13.9) olguda *Klebsiella pneumoniae* (*K. Pneumoniae*), 10 (%8.7) olguda *Acinetobacter baumannii* kompleks (*A. baumannii* kompleks), 9 (%7.8) olguda *Metisilin dirençli koagulaz negatif staphylococcus* (*MRKNS*), 9 (%7.8) olguda *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), 6 (%5.2) olguda *Escherichia coli* (*E. coli*), 6 (%5.2) olguda *Metisilin dirençli staphylococcus aureus* (*MRSA*), 5 (%4.3) olguda *Metisilin duyarlı staphylococcus aureus* (*MSSA*), 5 (%4.3) olguda *Metisilin duyarlı koagulaz negatif staphylococcus* (*MSKNS*), 3 (%2.6) olguda *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), 3 (%2.6) olguda *corynebacterium spp.* olarak bulunmuştur (Tablo1).

Gram pozitif enfeksiyon üreyen hastalarda sırasıyla ortalama beyaz küre sayısı 13.92±6.87, nötrofil sayısı 8.11±6.08, lenfosit sayısı 4.08±2.59, trombosit sayısı 368.92±175.22, CRP düzeyi 5.42±7.7 iken, gram negatif üreme olan hastalarda sırasıyla ortalama beyaz küre sayısı 16.29±11.14, nötrofil sayısı 11.37±10.6, lenfosit sayısı 3.06±2.03, trombosit sayısı 205.87±133.69, CRP düzeyi 9.61±8.22, candida üreyen hastalarda sırasıyla ortalama beyaz küre sayısı 10.55±5.7, nötrofil sayısı 6.75±4.29, lenfosit sayısı 2.59±1.97, trombosit sayısı 216.24±160.02, CRP düzeyi 8.15±5.05 olarak saptandı (Tablo2).

Hastaların beyaz küre ve nötrofil sayıları karşılaştırıldığında sadece gram negatif mikroorganizmalar ile *Candida spp.* üremesi durumunda gruplar arasında anlamlı farklılık var iken, diğer mikroorganizma grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0.05$). Yapılan One way Anova testinde lenfosit sayısı değerlendirildiğinde sadece gram pozitif mikroorganizmalar ile *Candida spp.* üremesi pozitif olan hastalar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) var iken, diğer gruplar arasında anlamlı farklılık ($p>0.05$) saptanmadı. One way Anova testi Tamhe post-hoc analizinde trombosit sayısı karşılaştırıldığında gram pozitif mikroorganizmalar ile gram negatif ve candida spp. arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) var iken, gram negatif mikroorganizmalar ile *Candida spp.* arasında anlamlı farklılık ($p>0.05$) saptanmadı. One way Anova testi post-hoc Tukey analizinde CRP düzeyi değerlendirildiğinde gram pozitif mikroorganizmalar ile gram negatif mikroorganizmalar arasında anlamlı farklılık ($p<0.05$) var iken, diğer gruplar arasında anlamlı farklılık ($p>0.05$) saptanmadı.

Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalarla ilişkili hastalardaki mortalite oranları incelendiğinde *MSKNS* üreyen 4 hastada (%80), *E.coli* üreyen 4 hastada (%66.7), *MSSA* üreyen 2 hastada (%40), *A. baumannii* kompleks üreyen 5 hastada (%50), *P. aeruginosa* üreyen 3 hastada (%33.3), *Candida spp.* üreyen 18 hastada (%41.8), *K. pnömonia* üreyen 6 hastada (%37.5), *MRSA* üreyen 2

hastada (%33.3), *Corynebacterium spp.* üreyen 1 hastada (%33.3), *MRKNS* üreyen 2 hastada (%22.2), *S. marcescens* üreyen 0 hastada (%0) oranında mortalite söz konusu oldu.

Tablo 1. Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmaların dağılımı (n:115)

Mikroorganizma	n	%
Gram pozitif (% 24.3)		
MRKNS	9	7.8
MRSA	6	5.2
MSSA	5	4.3
MSKNS	5	4.3
Corynebacterium spp.	3	2.6
Gram negatif (% 38.3)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16	13.9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	8.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	7.8
<i>Escherichia Coli</i>	6	5.2
<i>Serratia marcescens</i>	3	2.6
Candida Spp.	43	37.4
Toplam	115	100

MRKNS: Metisilin dirençli koagulaz negatif stafilokok

MRSA: Metisilin dirençli Stafilokok aureus

MSSA: Metisilin duyarlı S. aureus

MSKNS: Metisilin duyarlı kuagulaz negatif Stafilokok

Tablo 2. Hastane enfeksiyonu gelişen hastaların ortalama laboratuvar değerleri

	Gram pozitif	Gram negatif	Candida spp.
Beyaz Küre (mm ³ /uL)	13.92±6.87	16.29±11.14	10.55±5.7
Nötrofil sayısı (mm ³ /uL)	8.11±6.08	11.37±10.6	6.75±4.29
Lenfosit sayısı (mm ³ /uL)	4.08±2.59	3.06±2.03	2.59±1.97
Trombosit sayısı (mm ³ /uL)	368.92±175.22	205.87±133.69	216.24±160.02
C reaktif protein (mg/dl)	5.42±7.7	9.61±8.22	8.15±5.05

Tartışma

Sağlık alanındaki teknolojik gelişmeler, enfeksiyon etkenlerinin tespiti ve tedavisinde iyi yönde gelişmelere neden olmuştur. Ancak antibiyotik kullanım zamanının doğru seçilmemesi tedaviye dirençli hastane enfeksiyonlarının her geçen gün artmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde üreyen bu dirençli enfeksiyonlara bağlı olarak gerek mortalite oranlarında, gerekse de hastanede yatış süresinde artış görülebilmektedir.

Yaptığımız bu geriye dönük çalışmada yoğun bakım ünitemizde alınan kan kültürlerinin %12.9'unda üreme sap-

tandı. Gülmez ve ark.(16) kan kültürlerini değerlendirdikleri çalışmalarında kan kültürlerinde herhangi bir mikroorganizma üretilme oranını %7.7 olarak bildirmişlerdir. Sağlam ve ark.(17) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada ise kan kültürlerinin %10.3'ünde mikroorganizma saptanmıştır.

HE etkenleri sıklık sıralaması incelemesinde önceki yıllarda *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) görülürken, günümüzde hem erişkin hem de çocuk hastalarda *koagulaz negatif staphylococcus* (*KNS*) suşları yanında *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Acinetobacter* türleri başta gelen etkenler arasındadır (11,18,19).

Streit ve ark.(20) önceki yıllarda yaptıkları çalışmada olduğu gibi hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık nedeni gram pozitif bakteriler iken, son yıllarda yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi gram negatif enfeksiyonların sıklığı artmaktadır (11). Gümüş ve ark. (21) yaptıkları çalışmada en sık enfeksiyon kaynağı olarak *K. pnömonia* olup, bizim çalışmamızda da *Candida spp.* etkeninden sonra en sık olarak *K. pnömonia* etken olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kan kültüründe en sık gram negatif mikroorganizmalar üremiş iken, en fazla üreyen patojen *candida spp.* idi

Raymond ve ark.(9) yaptığı çalışmada kan dolaşımı kaynaklı enfeksiyon etkenlerinden en sık olarak; *KNS*, *Klebsiella spp.*, *S.aureus*, *P. aeruginosa* saptanmış iken bizim çalışmamızda en çok *candida spp.*, *K. pnömonia* ve *MRKNS* üremesi olmuştur.

Sepsis, immün yetmezlik, cerrahi işlemler ve damar içi kateter kullanım sıklığının artması gibi nedenlere bağlı olarak son yıllarda kan kültürlerinde *Candida* türü mayaların saptanma oranı önemli ölçüde artmıştır. Becerra ve ark.(22) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde *candida spp.* en sık üretilen etken olarak bulunmuştur.

Gülmez ve ark.(16) çalışmalarında izole edilen mantarların, tüm mikroorganizmaların %10.8'ini oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise tüm üretilen mikroorganizmaların %37.3'ünü mantarların oluşturduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitemizdeki mantar oranının yüksekliğini cerrahi hastaların da ünitemizde takip edilmesine bağlayabiliriz. Yoğun bakım ünitelerinde en sık izole edilen mantar etkeni *Candida albicans* olarak bildirilmektedir (16, 23). Ancak hastanemizde *candida* enfeksiyon alt türlerinin çalışılmaması ve antibiyogram yapılmaması nedeniyle uygun antibiyoterapi uygulanamadığı ve bunun *candida* enfeksiyon sıklığında artmaya neden olduğunu düşünmekteyiz.

Yoğun bakım ünitelerinde gram pozitif mikroorganizmalar ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. *MRSA* ve *Vankomisin dirençli enterokok* (*VRE*) sıklıkla izole edilmeye başlanmıştır.

KNS'larda giderek artan metisilin direnci söz konusudur.

S. aureus'da metisilin direnci Stryjewski ve ark.(24) tarafından %82, Bayram ve ark. (23) tarafından %82, Ertürk ve ark.(25) tarafından %74, Sağlam ve ark.(17) tarafından %54.5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda *S. aureus*'da metisilin direnci Sağlam ve ark. gibi %54.5 olarak saptandı. Bazı çalışmalarda *KNS*'de metisilin direncinin *S.aureus*'a göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmektedir. Bayram ve ark.(23), *KNS*'de metisilin direncini %98.6 ve Sağlam ve ark.(17) %66.4 olarak *S.aureus*'tan daha yüksek oranlarda saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde metisilin direnci *KNS*'de (%64.2) *S. aureus*'dan daha yüksek oranda (%54.5) saptandı.

Edmond ve ark.(26) ve Gülmez ve ark.(16) yaptıkları çalışmalarda kan kültürlerinden en sık saptadıkları gram pozitif bakteri *KNS* idi. Çalışmamızda kan kültürlerinde saptanan tüm mikroorganizmalar arasında en sık görülen gram pozitif bakteri *MRKNS* iken (%32.1), bunu *MRSA* (%21.4) ve *MSSA* (%17.8) izlemekte idi.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı geriye dönük bir çalışma olmasıydı. Çalışmamızda genel olarak hastane enfeksiyon oranları diğer çocuk yoğun bakım üniteleri ile yaklaşık olarak benzer oranlardaydı. Ancak bizim yoğun bakım ünitemizde diğer yoğun bakımlara oranla yüksek oranda *Candida spp.* üremesi söz konusudur. Gerek *candida* türlerinin belirlenmesi gerekse antibiyogram çalışması ile *candida* enfeksiyon sıklığında azalma olacağına inanmaktayız.

Sonuç

Şanlıurfa ilinde çocuk nüfusunun Türkiye ortalamasından yüksektir. Dolayısıyla ÇYBÜ'e olan ihtiyaç ve hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Bundan dolayı YBÜ'lerdeki risk faktörlerini, sık görülen etkenleri ve antibiyotik dirençlerini tespit ederek, başlangıç ampirik antibiyotik tedavi planının yapılması önemlidir. Böylece hem morbidite hem de mortalite oranlarında düşüş sağlanacaktır. HE ile ilgili çok merkezli çalışmaların yapılması ve yoğun bakım antibiyoterapi kılavuzlarının oluşturulması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. The burden of health care-associated infection worldwide, World Health Organization Web site. Available at: http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en. Accessed 2017.
2. Yenilmez E, Ülçay A, Görenek L, Diktaş H. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonların Güncel Tanımları. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 401-4.
3. Huskins WC, Goldmann DA. Hospital control of infections. In Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed., Philadelphia: WB Saunders 1998; 2445-602.
4. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
5. Mühlemann K, Franzini C, Aebi C, et al. Prevalence of nosocomial infections in Swiss children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 765-71.

6. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A: Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 490-4.
7. Mireya UA, Martí PO, Xavier KV, Cristina LO, Miguel MM, Magda CM. Nosocomial infections in pediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54: 212-20.
8. Kuzdan C, Soysal A, Culha G, Altinkanat G, Soyletir G, Bakir M. Three-year study of health care-associated infections in a Turkish pediatric ward. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8: 1415-20.
9. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-3.
10. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140: 432-8.
11. Atıcı S, Soysal A, Kepenekli Kadayıfçı E, Karaaslan A, Akkoç G, Yakut N, ve ark. Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: Results of four-year surveillance. *J Infect Dev Ctries* 2016;10: 254-9.
12. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, Barakat SS, Hassan IA. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 185-91.
13. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1439-48.
14. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
15. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi. Tarafından Belirlenen Hastane Enfeksiyonu Tanımları. TC Sağlık Bakanlığı; Ankara; 2009.
16. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 79-83.
17. Sağlam D, Ercal BD, Yağmur G, Öz HT, Akin MA, Berk E. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Abant Med J* 2015; 4: 255-60.
18. Aktar F, Tekin R, Güneş A, Ülgen C, Tan İ, Ertuğrul S, ve ark. Determining the Independent Risk Factors and Mortality Rate of Nosocomial Infections in Pediatric Patients. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7240864.
19. Pérez Lopéz A, Ladhani SN, Breathnach A, Planche T, Heath PT, Sharland M. Trends in paediatric nosocomial bacteraemia in a London tertiary hospital. *Acta Paediatr* 2013; 102: 1005-9.
20. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 111-8.
21. Gümüş H, Kazanamaz H. Kültür Kanıtlı Geç Neonatal Sepsis Olgularında Sıklık, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direncinin Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2018; 3: 88-91.
22. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatrics* 2010; 10: 66.
23. Bayram A, Balci I. Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 155.
24. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 403-12.
25. Ertürk A, Çopur C, Koksal E, Koksal Z, Ozyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26: 1-9.
26. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.

Testiste kitle nedeniyle radikal orşiektomi yapılan hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of patients who underwent radical orchiectomy due to testicular mass

Bülent Kati¹, Eser Ördek¹, Adem Tunçekin¹, İbrahim Halil Albayrak¹, Halil Çiftçi¹, Ercan Yeni²¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Testis tümörleri genel olarak nadir olup erkeklerdeki malign tümörlerin %1-2'sini oluşturur. Bu tümörlerde erken evrede uygulanabilecek tedavi başarısının yüksek olması nedeniyle, kansere bağlı ölümler oranı düşük olmaktadır. Testis tümörü şüphesi ile cerrahi uyguladığımız hastaların genel özelliklerini ve sonuçlarını paylaşarak literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ocak 2013-Kasım 2018 tarihleri arasındaki yakın dönemde, testiste kitle nedeniyle radikal ingüinal orşiektomi uyguladığımız 75 hastayı retrospektif olarak patolojileri ve uygulanan tedavileri ile değerlendirip literatüre uygunluk derecesi ile tartışmayı hedefledik.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 33-±4,1 ve en sık başvuru sebebi testiste kitle ve şişlik idi. Tedavi sonrası patolojilerde germ hücreli tümörler ve germ hücre dışı tümörler benzer oranlardaydı. Genelde çocuklarda sık gözlenen yolk sac tümörü saptanan 3 hastanın 2'si 20 yaşın üzerindeydi. Bilateral testis kitlesi saptanan bir hastaya tek taraflı parsiyel orşiektomi uygulandı.

Sonuç: Testiste kitle nedeniyle uygulanan cerrahi sorası sonuçlarımız genel literatüre uygun olmakla beraber post pubertal nadir görülen yolk sac tümörünü 20'li yaşlarda iki hastada bulunması ilginç bir şekilde bu tümör çeşidinin de ileri yaşlarda akıldaki tutulması gerektiğini göstermiş oldu.

Anahtar sözcükler: Testis tümörü, Germ hücreli tümör, Mikst germ hücreli tümör, Yolk sac, Seminom

Abstract

Background: Testicular tumors are generally rare and constitute approximately 1-2% of malignant tumors in men. The mortality rate of these tumors is low due to the high success rate of treatment that can be applied in the early stage. We aimed to share the general characteristics and results of the patients who underwent surgery with suspicion of testicular tumor and discuss them with the literature.

Methods: We evaluated 75 patients who underwent radical inguinal orchiectomy due to testis mass between January 2013 and November 2018 retrospectively with their pathologies and treatments and discussed with the degree of conformity to the literature.

Results: The mean age of the patients was 33-±4,1 years and the most common reason was the mass and swelling of the testis. In the post-treatment pathologies germ cell tumors and non-germ cell tumors were similar rate. Two of the 3 patients with yolk sac tumor were over 20 years old. A partial orchiectomy was performed to one patient with bilateral testicular mass.

Conclusion: Although the results of postoperative surgery due to mass in the testis are in accordance with the general literature, it was interesting that post-pubertal rare pathological yolk sac tumor was present in two patients in the 20s.

Keywords: Testicular tumor, Germ cell tumor, Mixed germ cell tumor, Yolk sac, Seminoma

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Bülent KATI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Tel: +90 505 308 13 50

E-mail: bulentkati@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 14.01.2019

Kabul tarihi / Accepted: 18.02.2019

Giriş

Testiküler kanser erkek tümörlerin %1'ini ve ürolojik tümörlerin %5'ini temsil eder ve batı toplumlarında yılda 100.000'de 3-10 yeni vaka ortaya çıkar. Tanı anında olguların %1-2'si bilateraldir (1). Baskın histoloji germ hücreli tümördür (vakaların% 90-95'i) ve insidansı seminom dışı tümörlerde yaşamın otuzlu yaşlarında iken saf seminom için ise kırkılı yaşlardadır (2). Testis kanseri için çoklu risk faktörleri olmasına rağmen, çoğu vaka sporadik olayları temsil etmektedir (3). Risk faktörleri içinde kriptomizim, tanımlanan en önemli risk faktörüdür. Tanı konulan hastaların %10'unda testis abdominal yerleşimlidir ve testisin skrotuma indirilmesi testis kanseri riskini azaltsa da normal populasyon düzeyine indirmez (4). Testis kanseri genellikle ağrısız, tek taraflı testiküler skrotal kitle olarak hastanın kendisinin veya partnerinin farketmesi sonucu ortaya çıkar veya travma sonrası ultrason kontrollerinde tesadüfen saptanmaktadır (5). Skrotal ağrı genelde %20 ilk semptom olabilir ve %7 oranında özellikle non-seminomatöz tümörlerde gözlenen jinekometri gözlenebilir (5). Testis kanseri en sık testiste sınırlı erken bir aşamada (klinik evre I) ortaya çıkar ve radikal orşiektomi ile yüksek oranlarda tedavi edilebilir (6). Testis kanserinin ileri evreleri, multimodal tedavi seçenekleriyle yüksek derecede tedavi edilebilir. Germ hücreli tümörler için yaygın kabul görmüş tarama stratejileri yoktur, ancak hastalık bilinci ve kendini muayene yoluyla erken teşhis, teşhis edilenler için sonuçları iyileştirebilir (7).

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışma Ocak 2013- Kasım 2018 tarihleri arasında üniversite hastanemiz Üroloji polikliniğine başvuran ve testiste kitle/tümör ön tanısı ile radikal orşiektomi yapılan hastalar dahil edildi. (Resim 1a,1b) Hastaların yaşı, başvuru şikayetleri, tümörün yeri ve histolojik tipi, metastazın olup olmadığı, evresi, preoperatif ve postoperatif beta Human Corionik Gonadotropin (β HCG), alfa Fetoprotein (α FP) ve Laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri ve kemoterapi veya cerrahi gibi uygulanan tedaviler değerlendirildi. Cerrahi önerilip gelmeyen, patoloji sonuçlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Sonuçların çıkartılması sonrası değerlendirmede, median ortalama kullanılıp, yüzdeler belirlendi. Ek bir istatistiksel çalışma veya karşılaştırılma uygulanmadı.

Bulgular

Testiste kitle ön tanısı ile radikal orşiektomi uygulanan toplam 75 hastanın yaş ortalaması $33 \pm 4,1$ idi. Otuz beş hastada sağ, 28 hastada sol testiste kitle mevcuttu. İki adet çift taraflı testis kitlesi olan hastalardan birine iki taraflı parsiyel orşiektomi yapılırken, diğerine tek taraflı

radikal orşiektomiyle beraber diğer tarafa testis parsiyel cerrahi yapılarak korunmuştu. Bu hastaların 10 tanesinde tek veya çift taraflı inmemiş testis hikâyesi varken 49 (%65,3) hastada da sigara hikâyesi mevcuttu. Cerrahi öncesi bakılan tümör işaretleyicileri (β HCG, α FP, LDH) 19 (%25,3) hastada yüksek olarak saptandı. Hastaların başvuru şikâyetleri "Tablo 1" de belirtilmiştir. Tanı sırasındaki tümör boyu ortalama $3,4 \pm 1,2$ cm idi. Hastaların 29'u seminomatöz, 32'si nonseminomatöz histolojiye sahipti. Patoloji sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Bilateral tümör olan 2 hastanın birine bilateral parsiyel orşiektomi uygulandı. Testisin birinde seminomatöz diğerinde mikst histoloji mevcuttu. Diğer tek taraflı parsiyel orşiektomi yapıldı ve patolojisi embriyonel karsinom ve yolk sac tümörüydü. Abdominal BT ile kontrollerinde abdominal patolojik lenfadenopati 16 (%21,3) hastada mevcut idi. Toplamda 26 (%24,6) hasta Medikal Onkoloji bölümünde de değerlendirilerek 3 veya 4 kür Kemoterapi uygulandı. On (%13,3) hasta cerrahi sonrası hiç takibe gelmez iken, 3 ay sonra takibe gelen hasta sayısı 48 (%64) idi. 3. Aydan sonra takibe gelenlerin sayısı ise 35'e (%46,6) düşmüştü. 3 hastaya işlem öncesi semen krioprezervasyonu uygulanırken azospermik bir hastaya Onko-TESE cerrahisi uygulandı.

Tablo 1. Hastaların polikliniğe başvurma şikâyetleri

Başvuru Şikâyeti	Hasta Sayısı (n:75) (%100)
Testis ağrısı	10 hasta (%13,3)
Testiste şişlik	18 hasta (%24)
Testiste sert kitle-şişlik	23 hasta (%30,7)
İnfertilite+ inmemiş testis	10 hasta (%13,3)
Tesadüfen kontrollerde saptanmış	14 hasta (%18,7)

Tablo 2. Testis patoloji sonuçlarının listesi

Tümör patolojisi	Hasta Sayısı (n:75)
Seminomatöz tümör	28 Hasta
Mikst germ hücreli tümör	30 Hasta
Yolk Salk	3 Hasta
TIN (Testiküler İntraepitelyal Neoplazi)	1 Hasta
Leyding Hücreli Tümör	1 Hasta
İmmatür Teratom	3 Hasta
Epidermal Kist	2 Hasta
Mezenkimal Tümör (Leomyosarkom)	1 Hasta
Kazeifiye granülatöz + kronik epididmoorsit	3 Hasta
Apse- Nekrotik testis	3 Hasta

Tartışma

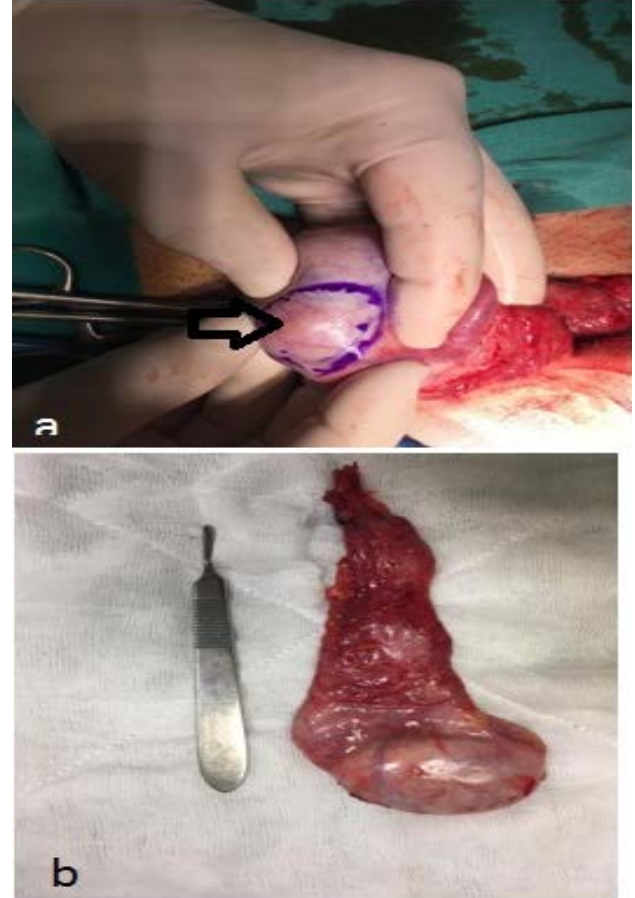
Testis kanseri nadir bir tümör olarak erkeklerde görülen kanserlerin %1-2'sini oluşturur. Testis kanserlerinin %95'i germ hücreli tümörlerdir ve %90'ı testis kaynaklıdır (8). Testis tümörü oluşumundaki risk faktörleri; kişisel hikaye, kriptorşidizm, aile öyküsü, intratübüler germ hücreli neoplazi, ırk, coğrafya, çevresel maruziyet, kısırlık ve mikrokalsifikasyon olarak sıralanabilir (3). İnmemiş testis ile testis kanseri için en iyi tanımlanmış risk faktörüdür. Bu hastalarda 4-8 kat artmış testis kanseri riski bulunur. Puberte öncesi orşiopeksi uygulanan olgularda rölatif risk 2-3 e gerilemekteyken puberte sonrası yapılanlarda bu risk 5,4 kadardır (8,9). Bizim radikal orşiektomi yaptığımız 7 hastada (%9.3) inmemiş testis hikayesi mevcuttu ve bunlardan sadece 3 tanesinde (%4) puberte öncesi orşiopeksi hikayesi mevcuttu. Ailesel hikâyede hastaları 3-10 kat kanser gelişime riskiyle karşılaştırmaktadır Babadan oğla 2-4 kez artabilirken kardeşler arasında bu oran 8-13 kat daha fazladır (9,10). Ailesel hikâyesi olan 2 (%2,6) hastamız mevcuttu. Sosyoekonomik ve kültürel yetersizliklerin bu oranı net olarak belirleyememizde etkisi olmakla beraber bölge itibariyle sağlıklı ailesel ve hastalık hikâyesi alma konusunda limitasyonlarımız mevcuttur.

Testis tümörü gelişim yaşı; infantlar, 30-34 yaş aralığı ve yaklaşık 60'lı yaşlar olmak üzere üç dönemde pik yapmaktadır (8). Bizim hasta popülasyonumuzun da yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak $33 \pm 4,1$ yaş idi. En yaşlı hastamız 71 yaş iken en küçük hastamız 3 yaşındaydı.

Testis tümörlerinin en geniş grubunu oluşturan germ hücreli tümörler genelde tek taraflı olup bilateral olma olasılığı yaklaşık %2'dir. Bizimde 2 (%2,6) hastamızda bilateral testis tümörü bulunmuş olup bu hastaya bilateral parsiyel orşiektomi uygulanmıştır. Patoloji olarak bir tarafta seminom diğer tarafta ise mikst germ hücreli tümör (%85 embriyonel karsinom %15 teratom) olduğu gözlenmiştir. Diğer hastaya tek taraflı parsiyel orşiektomi yapıldı ve patolojisi embriyonel karsinom ve yolk sac tümörüydü.

Çocuklarda testis tümörlerinin yaklaşık %70'i germ hücre orjinlidir ve bunların %85'i yolk sac ve teratomdur. Yolk sac tümörler çok nadirdir ve neredeyse tamamı çocuklarda gözlenir. Adrenal anomalisi olmayan çocuklarda testiste kitle durumunda akla gelmesi gereken kitle yolk sac ve teratomdur. Bizim 3 hastamızda patoloji "yolk salk" geldi ve bunlardan birisi 3 yaşında iken diğerleri literatürden farklı olarak 21 yaşında genç erkeklerdi. Postpubertal dönemde yolk salk tümörü genellikle mikst germ hücreli testis tümörün komponenti olarak izlenmekte olup, pür olarak erişkinlerde oldukça nadir görülürler (11). Yetişkin ve prepubertal yolk sac tümörleri histolojik olarak aynı olsalar bile, erişkinlerde daha çok metastaz yaptığı ve daha kötü prognoza sahip oldukları belirtilmektedir (12). Primer mediastinal seminom olmayan germ hücreli tümörler, tanıda büyük tümör kütleleri, kemoterapiye direnç ve

kemoterapiden sonra tüm rezidüel kitlelerin çıkarılmasındaki zorluk nedeniyle tüm ekstragonadal germ hücreli tümörlerin içinde en kötü yaşam süresine sahiptir. Primer mediastinal olanlar % 40-50 ile kötü prognoz taşır. Kemoterapi ve cerrahi sonrası 5 yıllık nispi sağkalım oranları, metastatik hastalık kanıtı varsa % 25'tir. Yolk sac tümöründe bu şekilde ekstratestiküler mediasten yerleşimli oluşabilir (13). Erişkin hastalarımızdan birinde metastaz görünmeyip postoperatif tümör markerları düşerken diğerinde parakaval 3,5 cm büyüklüğünde lenfadenopatileri vardı. Geç dönem rekürrensi olan yolk sac tümörlerinin aksine, yeni tanı almış metastatik yolk sac tümörleri kemosenesitifdir. Bu durumdaki hastalara takip veya sinir koruyucu retroperitoneal cerrahi de kapsayan kabul edilebilir ve kür şansı %98-99 olan tedavi seçenekleri önerilmelidir (11). Biz de hastaya medikal onkoloji bölümü ile konsulte ederek kemoterapi tedavisine karar verdik ve daha sonra değerlendirilerek gerekirse retroperitoneal cerrahi gerçekleştireceğiz. Lenfomalar testis tümörlerinin %2'ini oluşturur. Erkeklerde ekstranodal lenfomaların %5'i testis yerleşimlidir ve 60 yaş üzerindeki hastaların en sık görülen testiküler maligniteleri olan lenfomalar genellikle yüksek dereceli olup prognozları kötüdür (14).



Şekil 1a: Radikal orşiektomi sırasında testiste kitlenin işaretlenmesi (ok) **1b:** Cerrahi sonrası testis ve spermatik kord.

Bizim cerrahi uyguladığımız hastalarımızda lenfomaya rastlanmadı. Testisin sekonder tümörleri oldukça nadir olup, tüm testis tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur. Prostat, barsak veya akciğer karsinomunun metastazı olabileceği gibi bilateral tutulum %15-20 arasındadır. Testis de kitle olarak metastaza rastlamadık.

Bazen testiste malign görünümlü kitleler cerrahi sonrası bakıldıklarında tüberküloz veya bruselloza bağlı gelişen orşit benzeri inflamatuvar olaylar ortaya çıkabilir (15). Bizim de malignite şüphesi ile cerrahi uyguladığımız 3 hastamızda patoloji, kazeifiye ve granüloamatöz orşit şeklinde raporlanmıştır.

Testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) testis germ hücreli tümörlerin tek tip öncüsüdür. TIN'in yönetimi hastanın özel klinik durumuna adapte edilmelidir. TIN'in ortadan kaldırılması genellikle fertilité kaybı anlamına gelir (16). Düşük doz radyoterapi bir tedavi seçeneğidir ve ilerleyen vakalarda kemoterapi de uygulanabilir. Bizimde bir hastamızda fokal alanda TIN saptanmış olup tümör markerları normaldi ve hasta kontrole gelmediğinden tedavisi takip edilemedi.

Sonuç olarak testis tümöründen şüphelenip cerrahi yaptığımız hastaların sonuçları güncel literatürle uyumlu olmakla beraber yolk sac gibi postpubertal dönemde nadir gözlenen testis tümörlerinin bölgemizde daha fazla gözlenmesi açısından ilginç sonuçlara ulaştık. Hastaların takibe gelmemesi bölgemiz açısından ise hastalık bilincinin alt düzeyde olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

- 1- Rosen, A., Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2011;60: 374.
- 2- Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggener S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*, 2014.
- 3- Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am*. 2015;42(3):269-75.
- 4- Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*. 1982;49(5):1023-30.
- 5- Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34(2):109-17.
- 6- Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol*. 2015;68(6):1054-68.
- 7- Kuzgunbay B. Testis Tümörü Erken Tanısında Kendi Kendine Muayenenin Yeri: Dünyada ve Türkiye'de Durum Üroonkoloji Bülteni 2014;13:127-129.
- 8- Orhan Koca, Testis Kanseri Güncelleme, TÜD yayınları, 2016, No:5 s. 1-7
- 9- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*. 2004;22(1):2-14.
- 10- Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006;29(1):205-10.
- 11- Foster RS, Hermans B, Bihle R, Donohue JP. Clinical stage I pure yolk sac tumor of the testis in adults has different clinical behavior than juvenile yolk sac tumor. *J Urol* 2000;164:1943-4.
- 12- Baniel J, Foster RS, Einhorn LH. Late relapse of clinical stage I

testicular cancer. *J Urol* 1995;154:1370-2.

- 13- Silva LLC, Vergilio FS, Yamaguti DCC, Queen JAG. Yolk sac primary tumor of mediastino: a rare case in a young adult. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(4):496-499.
- 14- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004, pp.217-277.
- 15- Kurt. H.A. Kati B. Gencalioglu E. Demirci E. Alan C. Testis Tümörü Rolünde Bir Brusella Epididimiorşiti: Olgu Sunumu Haran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2016;13,184-8.
- 16- Dieckmann KP, Classen J, Souchon R, Loy V. Management of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)--a review based on the principles of evidence-based medicine *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(1-2):7-14.

Herpes zoster infection in childhood: prospective evaluation of 21 cases

Çocukluk çağında Herpes zoster enfeksiyonu:21 olgunun prospektif değerlendirilmesi

Murat Öztürk¹, İsa An², Mustafa Aksoy³¹ Department of Dermatology, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey² Department of Dermatology, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, Turkey³ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Harran, Sanliurfa, Turkey

Abstract

Background: Herpes zoster (HZ) is a disease caused by the reactivation of varicella zoster virus, which remains latent in the dorsal root ganglion. HZ is a rarely seen disease in childhood. HZ is more common in pediatric patients with immunosuppressive drug use, immunodeficiency and malignancy. This study examined the clinical characteristics of children with HZ.

Methods: Twenty one pediatric patients admitted to our dermatology clinic between January 2017 and July 2018 and diagnosed with HZ were evaluated prospectively. Patients were evaluated in term of age, sex, affected dermatome, history of previous varicella, varicella vaccine, accompanying disease, complication development and treatment.

Results: Twelve (57.1%) of the 21 pediatric patients with HZ were male and 9 (42.9%) were female. The mean age of the patients was 10.1 years (6-16 years). Fourteen (66.6%) patients had thoracic dermatome involvement, 5 (23.8%) patients had cervical involvement, and 2 (9.5%) patients had lumbar dermatome involvement. Two patients were receiving systemic chemotherapy for ALL. In our study 71.4% of patients had a history of varicella and there was no history of varicella vaccine in any of the patients. None of the patients developed dissemination and no major complication was observed.

Conclusion: In conclusion, while HZ is also seen in healthy children, children who are immunosuppressed are more affected. Similar to adult disease, thoracic dermatomal involvement is the most common. Complications such as postherpetic neuralgia due to HZ in healthy children are rarely seen.

Key words: Childhood, Herpes Zoster, Varicella zoster virus

Öz.

Amaç: Herpes zoster(HZ), dorsal kök ganglionunda latent olarak kalan Varicella zoster virüs'ün reaktivasyonu sonucunda gelişen bir hastalıktır. HZ çocukluk çağında nadir görülen bir hastalıktır. HZ, çocukluk çağında immünespresif ilaç kullanımı, immünyetmezlik ve malignite durumlarında daha sık olarak karşımıza çıkabilir. Bu çalışmada polikliniğimize başvuran HZ tanısı konulan çocuk hastaların klinik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar incelendi.

Materyal ve Metot: Hastanemiz deri ve zührevi hastalıkları polikliniğine Ocak 2017- Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran ve HZ tanısı konulan 18 yaşından küçük 21 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, tutulan dermatom, geçirilmiş varisella öyküsü, varicella aşısı öyküsü, eşlik eden hastalıklar, komplikasyon gelişimi ve tedavi açısından değerlendirildi.

Bulgular: HZ tanısı konulan 21 çocuk hastanın 12(%57,1)'si erkek, 9 (%42,9)' u kız idi. Hastaların yaş ortalaması 10,1 yıl (6-16 yaş) olarak saptandı. On dört (%66,6) hastada torakal dermatom tutulurken, 5 (%23,8) hastada servikal ve 2 (%9,5) hastada lomber dermatom tutulumu izlendi. İki hasta ALL tanısı nedeniyle sistemik kemoterapi almaktaydı. Hastaların hiçbirinde varisella aşısı olma öyküsü yoktu. Varisella geçirme öyküsü hastaların 15(%71,4)'inde vardı. On altı (%76,1) hastaya sistemik antiviral tedavi verildi. Hastalarımızın hiçbirinde disseminasyon gelişmedi. Hastalarda postherpetik nevralji veya majör bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç: HZ, immünespresyonu olan çocuk hastalarda sıklıkla görülmesine rağmen sağlıklı çocuklarda da görülebilmektedir. Erişkin hastalara benzer şekilde en sık torakal dermatom tutulumu görülür. Sağlıklı çocuklarda HZ' ye bağlı postherpetik nevralji gibi komplikasyonlar nadir olarak görülür.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, Herpes zoster, Varisella zoster virüsü

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. İsa An

Şanlıurfa Training and Research
Hospital, Dermatology Clinic, Sanliurfa,
Turkey

Tel: 0 (414) 318 93 00

Fax: 0(414) 317 26 21

E-mail: is_an89@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:01/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 22/02/2019

Introduction

Herpes zoster (HZ) is a dermatomal, painful vesicular dermatosis characterized by reactivation of the virus which remains latent in the sensory nerve posterior root ganglia after varicella infection caused by varicella zoster virüs(1,2). The overall annual incidence is below 1.5 to 3.0 / 1000, but above 75 years it exceeds 10/1000(3,4). HZ is a rarely seen disease in childhood. HZ is more common in pediatric patients with immunosuppressive drug use, immunodeficiency and malignancy (5,6). In this study, the clinical characteristics and accompanying diseases of children with HZ who referred to our outpatient clinic were evaluated.

Materials and Methods

Twenty-one children with HZ who were admitted to the our dermatology clinic between January 2017 and July 2018 were evaluated prospectively. Patients were evaluated in term of age, sex, affected dermatome, history of varicella, varicella vaccine, accompanying disease, complication development and treatment. The patients were followed up for 2-6 months. Written consent was taken from the patients. Statistical analyzes were performed using the SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. This work has been approved by the institutional review board.

Results

Twelve (57.1%) of the 21 pediatric patients with HZ were male and 9 (42.9%) were female. The mean age of the patients was 10.1 years (6-16 years). Fourteen (66.6%) patients had thoracic dermatome involvement, 5 (23.8%) patients had cervical involvement, and 2 (9.5%) patients had lumbar dermatome involvement. Two patients were receiving systemic chemotherapy for ALL. Crusting of lesions in cases treated with acyclovir ranged from 7 to 10 days. Of 71.4% patients had a history of varicella and there was no history of varicella vaccine in any of the patients. None of the patients developed dissemination and no major complication was observed.(Table 1)

Discussion

HZ is a disease that affects mainly adults. It can be seen in all races and affects both genders equally (2). The risk of life-long illness is approximately 10-20%. The factor playing a key role in the development of HZ is advanced age. Less than 10% of cases are under 20 years of age. Unlike adult disease where pain is the main complaint, childhood HZ is usually accompanied by pruritus (3,4). Most of the pediatric cases are older than 5 years, and most of them are children who have had chickenpox in

the intrauterine period or in the first year of life or have a history of contact with chickenpox. This is explained by the inadequate immune response to VZV due to immaturity of the immune system (1,7). The mean age of children diagnosed with HZ patients in three separate studies conducted in Turkey was 8, 10,5 10.6 (1,8,9). In our study, the mean age of patients with HZ was similar in the literature. In the study conducted by Yung-Hsiu Lin et al., the incidence of HZ in female was significantly higher than in male (10). In the Yalaki et al study, there were 10 female and 4 male patients with HZ and the female to male ratio was 2.5 (8). In the Colgecen et al study, the ratio of females to males was 1.4 (9). In our study, HZ was seen more frequently in male.

Guess et al.(11) and Terada et al. (12) found that HZ infection in children was most frequently observed in thoracic dermatome (65%) and cranial nerves (5%) were uncommonly affected contrary to in adult patients. Also sacral involvement and dissemination (5%) are rarely reported.

In the Yalaki et al study reported that the most common (79%) affected dermatome was thoracic dermatome (8). Rahsan et al reported that the most affected dermatome was trigeminal dermatome in their study. They explained that this is because study performed just in hospitalized patients (5). In our study, thoracic dermatomal involvement was seen most common, similar to the literature.

Although HZ is thought to be a paraneoplastic condition, especially in childhood (13), studies have not confirmed this (14,15). Wurzel et al. reported that malignancy was not observed during the follow-up period of 4.2 years in a study with 20 healthy HZ children (14). In another study, malignancy was associated with 3% of patients (16). Therefore, systemic research is not recommended for children with HZ without immunosuppression (14). In our study, two patients with HZ were receiving systemic chemotherapy for ALL.

In some studies, two doses of varicella vaccine have been shown to reduce the incidence and morbidity of HZ (17). In study by Colgecen et al., 79.2% of patients had history of varicella, and none had varicella vaccination (9). In our study 71.4% of patients had a history of varicella and there was no history of varicella vaccine in any of the patients. In cases without varicella vaccine and varicella history, zona development is not expected. Considering the sociocultural situation of the region in which we study, it was thought that this was due to the lack of knowledge about chickenpox and chickenpox vaccine.

HZ is a benign disease that usually heals itself. In rare cases, however, complications such as disseminated HZ, aseptic meningitis, and facial paralysis may be seen, especially in patients with immunosuppression (5,18). In the study of Rahsan et al., Ramsay Hunt Syndrome was

Table 1. Clinical features of pediatric zona zoster cases

Age	Gender	Affected Dermatome	Varicella History	Varicella Vaccine	Accompanying Disease	Complication	Treatment
6	F	Thoracic	-	-	ALL	-	Systemic acyclovir
6	M	Thoracic	-	-	-	-	-
6	F	Thoracic	-	-	-	-	-
7	M	Thoracic	-	-	ALL	-	Systemic acyclovir
7	M	Cervical	-	-	-	-	-
7	M	Thoracic	-	-	-	-	-
8	F	Thoracic	+	-	-	-	-
10	F	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
10	M	Cervical	+	-	-	-	Systemic acyclovir
10	M	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
12	M	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
12	F	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
12	M	Cervical	+	-	-	-	Systemic acyclovir
12	F	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
13	M	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
13	F	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
14	M	Cervical	+	-	-	-	Systemic acyclovir
14	F	Thoracic	+	-	-	-	Systemic acyclovir
15	F	Lumbar	+	-	-	-	Systemic acyclovir
16	M	Cervical	+	-	-	-	Systemic acyclovir
16	M	Lumbar	+	-	-	-	Systemic acyclovir

F: Female, M: Male, ALL: Acute lymphoblastic leukemia

observed in 2 (13%) of the patients and no complications were observed in the other patients (5). In our study, none of our patients developed dissemination and no major complication was observed.

Postherpetic neuralgia (PHN) is a common complication of HZ that affects quality of life and daily activity, characterized by long-standing pain of one month in the affected dermatome (4). The incidence of PHN varies between 8-15% in adults (19). Advanced age and presence of immunosuppression have been reported as factors associated with the development of PHN (20).

It is a rare complication in children (9). In a study con-

ducted in Germany, PHN was detected in 4 of 244 children with HZ who were hospitalized (21), but none of the 92 HZ pediatric patients in a study conducted in Japan did not develop PHN (22). In our country, PHN was not detected in a study with 15 children patients with HZ(5). In this study, PHN was not seen in any patient during the follow-up period of 2-6 months.

HZ infection heals spontaneously in healthy children (23). However, early initiation of HZ treatment reduces the incidence of morbidity and mortality, especially in immunocompromised children (5,24). Some researchers believe that antiviral therapy may be useful in reducing complica-

tions in non-immunosuppressive patients and accelerating healing (5,25). In our study sixteen (76.1%) patients were treated with systemic antiviral therapy.

In conclusion, while HZ is also seen in healthy children, children who are immunosuppressed are more affected. Similar to adult disease, thoracic dermatomal involvement is the most common. Complications such as postherpetic neuralgia due to HZ in healthy children are rarely seen.

References

- Ozuzug P, Kacar SD, Polat S, Karaca S, Kundak A. Childhood Zona Zoster Infection: 12 Case Reports. *Abant Med J* 2014;3(3):253-6.
- Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol* 2003;16(3):243-58.
- Gershon AA. Varicella-Zoster Virus Infections. *Pediatr Rev* 2008;29(1):5-11.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular virology and virus-host interactions. *Curr Opin Microbiol* 2001;4(4):442-449.
- Rahsan M, Evans SE, Sahin S. Herpes zoster infection in childhood: Retrospective study of 15 cases. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15(3):121-124
- Guven M, Bozkurt EC. Herpes Zoster Infection in Childhood: An Evaluation of 24 Cases. *Turkish J Pediatr Dis* 2017;4:233-8
- Prabhu S, Sripathi H, Gupta S, Prabhu M. Childhood Herpes Zoster: A Clustering of ten Cases. *Indian J Dermatol* 2009;54(1):62-4.
- Yalaki Z, Ozturk A, Tasar MA. Herpes Zoster Infections In Healthy Children. *J Pediatr Inf* 2010;4:96-9.
- Colgecen E, Kucuk O, Balci M. Clinical Features of Herpes Zoster Infections in Childhood. *Turkderm* 2012;46:26-8.
- Lin YH, Huang LM, Chang IS, Tsai FY, Lu CY, Shao PL, et al. Disease burden and epidemiology of herpes zoster in pre-vaccine Taiwan. *Vaccine*. 2010;28(5):1217-1220.
- Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76(4):512-517.
- Terada K, Kawano S, Yoshihiro K, Miyashima H, Morita T. Characteristics of herpes zoster in otherwise normal children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(11):960-961.
- Wehrle PF. Bilateral herpes Zoster in a child following exposure to chicken pox. *JAMA* 1976; 235:2238.
- Wurzel CL, Kahan J, Heitler M, Rubin LG. Prognosis of herpes zoster in healthy children. *Am J Dis Child* 1986;140(5):477-478.
- Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(10):905-8.
- Smith CG, Glaser DA. Herpes zoster in childhood: case report and review of literature. *Pediatr Dermatol* 1996;13(3):226-9.
- van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E, Edmunds WJ, Gay N. Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England. *Vaccine* 2011;29(13):2411-20.
- Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus: Four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol* 2004;140(10):1268-72.
- Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015;3(4):109-20.
- Morgan R, King D. Shingles: a review of diagnosis and management. *Hosp Med* 1998; 59(10):770-6.
- Grote V, von Kries R, Rosenfeld E, Belohradsky BH, Liese J. Immunocompetent children account for the majority of complications in childhood herpes zoster. *J Infect Dis* 2007;196(10):1455-8.
- Takayama N, Yamada H, Kaku H, Minamitani M. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int* 2000;42(3):275-9.
- Sampathkumar P, Drage LA, Martin DP. Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Mayo Clin Proc* 2009;84(3):274-80.
- Katakam BK, Kiran G, Kumar U. A prospective study of herpes zoster in children. *Indian J Dermatol* 2016;61(5):534-9.
- Hong SM, Yang YS. A case of optic neuritis complicating herpes zoster ophthalmicus in a child. *Korean J Ophthalmol* 2010;24(2):126-30.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda fibrozisi belirlemede Noninvaziv King , Bonacini, FibroQ Testlerin etkinliği

Efficacy of Noninvasive King, Bonacini, FibroQ Tests in determining fibrosis in chronic hepatitis B Infection

Kadri Atay¹ 

¹ Kadri Atay, Mardin Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mardin

Öz.

Amaç: Kronik hepatit B hastalarında, antiviral tedavi başlanmadan önce karaciğer biyopsisinin yapılması önerilmektedir. Biyopsi karaciğer hasarı göstermek için altın standart olmakla beraber, hasarı belirleyebilmek için birçok noninvaziv testin etkinlikleri denenmektedir. Bu çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda ileri dönem fibrozisi tespit etmede kullanılan bazı noninvaziv indirekt biyokimyasal belirteçlerin performanslarının karşılaştırılması amaçlanmıştır

Materyal ve Metod: Kronik hepatit B'li 91 hasta çalışmaya dahil edildi. KHB hastaları fibrozis skoruna göre hafif fibroz ve ileri fibröz olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı

Bulgular: Ortalama yaş Kronik hepatit B olgularında 39.5 ± 14.9 olarak bulunmuştur. Kronik hepatit B'li olgularda belirgin fibrozisi saptamada King skoru, Bonacini (CDS indeksi), FibroQ skorları için ROC eğrisi altında kalan alanlar sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823 idi. ROC analizinde ileri fibrozisi saptamasında en iyi FibroQ skoru ve King skoru ile hesaplanmıştır. FibroQ skoru ve King skoru için ileri fibrozisi saptamasının en iyi kesim değerleri sırasıyla $\geq 1,55$ ve $\geq 9,7$ olarak alındığında; sırasıyla sensitivite %82 ve %91, spesifite %70 ve %67 olarak saptanmıştır ($p < 0.0001$)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre FibroQ skoru ve King skoru Kronik hepatit B hastalarında belirgin fibrozisi tespit etmede iyi bir gösterge olduğu düşünüldü. Ancak bu noninvaziv testlerin değerlendirilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Karaciğer biyopsi, Fibrozis

Abstract

Background: Liver biopsy is recommended before antiviral treatment for patients with chronic hepatitis B. Although liver biopsy is the gold standard procedure, many noninvasive tests have been established for the determining of liver damage. The objective of this study was to compare the performances of several noninvasive indirect biochemical markers used to detect advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B.

Methods: In total, 91 patients with chronic hepatitis B were included. Then patient with chronic hepatitis B infection were divided as a mild and advanced fibrosis and this two groups were compared

Results: The mean age was 39.5 ± 14.9 . The areas under receiver operating characteristic curve in the prediction of significant fibrosis were 0.756, 0.849, 0.742 and 0.825 for King score, Bonacini (CDS index), FibroQ score. FibroQ and King score were the best indicators for the detection of advanced fibrosis. For FIB 4 and AP index, the cut-off value for the prediction of advanced fibrosis were $\geq 1,55$ and $\geq 9,7$ with a sensitivity and specificity of 82% ,91% and 70%,67% respectively. ($p < 0.0001$)

Conclusions: According to the results of our study, FibroQ score and King score may be considered as a good indicator for predicting advanced fibrosis in chronic hepatitis B subjects.

Keywords: Chronic hepatitis, Liver biopsy, Fibrosis,

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Kadri Atay

Mardin Devlet Hastanesi,
Gastroenteroloji Bölümü, 47400,
Mardin

Tel: 0 (536) 243 67 83

Fax: 0 (482) 212 10 48

E-mail: dr_kadri@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 11/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 26/02/2019

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatitin halen en sık nedeni olup günümüzde ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya genelindeki nüfusun yaklaşık % 5'inin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyıcısı olduğu bildirilmektedir (1). Kronik hepatit B (KHB) hastalarında olası komplikasyonları engellemek amaçlı verilen tedavi kararında serum HBV-DNA, alaninaminotransferaz (ALT) düzeyleri, karaciğer biyopsisindeki nekroinflamasyonun derecesi ve fibrozisin evresi önem arz etmekte ve tedavi kararı bu sonuçlara göre verilmektedir (2-4). Kronik hepatit B (KHB) hastalarında takip sürecinde karaciğerde fibrozis gelişimi, hem prognoz hem de tedavi ihtiyacının belirlenmesinde gereklidir (5). Fibrozis karaciğer hasarına spesifik olmayan hücre dışı matrisin sentezi ile ortaya çıkan bir cevaptır. Karaciğer fibrozunun ideal markerları, karaciğere özgü, invaziv olmayan, uygulaması kolay ve hızlı özelliklere sahip olmalıdır. Ek olarak, hastalığın doğal seyri sırasında veya hasta tedavi altındayken fibrozun ilerlemesini veya gerilemesini izlemeye olanak sağlayan özelliklere sahip olmalıdırlar. Bu belirteçlerin serum seviyeleri, karaciğer, böbrek ve retiküloendotelial sistemin fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkilenmemelidir. Ek olarak, istatistiksel olarak, eğri altındaki alan (AUC) değeri mümkün olan en az 1.0 ve duyarlılık, özgüllük değerleri ise %100'e yakın olmalıdır. Biyokimyasal belirteçlerin büyük çoğunluğunun AUC değerleri 0.80 ile 0.85 arasındadır ve bu belirteçler karaciğer hasarını ölçmek yerine hafif ve ileri fibrozun ayırt etmede daha yararlıdır (6). Günümüzde ileri fibrozisin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bazı noninvaziv yöntemler karaciğer biyopsisi gerektiren hastaların tanımlanmasında yol gösterici olabilmektedir (7). Bu çalışmada belirgin fibrozisin saptanmasında kullanılan King skoru, Bonacini (CDS indeks), FibroQ skoru gibi noninvaziv yöntemlerin KHB hastalarında belirgin fibrozisi saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmaya Mardin Devlet Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde karaciğer biyopsisi yapıp takip edilen 91 KHB hastası dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar HBsAg pozitifliğini 6 aydan uzun süreli devam eden ve HBV DNA düzeyi > 2000IU/ml olup, biyopsi yapılmış olanlardan oluşmaktaydı. Hasta verileri dosya tarama yöntemi ile elde edildi. Ek yandaş kronik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Daha önce tedavi alan hastalar, hepatit B ile birlikte hepatit C ve/veya delta hepatiti koinfeksiyonu saptanan hastalarla biyopsi sonucu yetersiz materyal olarak rapor edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. KHB tanısı altı ay süresince HBsAg pozitifliği, ALT'nin normal sınırlarda veya yüksek olması (normal değer ALT 7-49 IU/L) ve serum örneğinde HBV-DNA'nın

saptanmasıyla konulmuştur. Derece ve evrelemenin yapılmasında İshak histolojik aktivite skoru ve fibrozis varlığı yine İshak fibrozis skoruna göre yapılmıştır (8). Hastaların biyopsi yapıldığı günkü ALT, AST, GGT, ALP, INR ve trombosit değerleri sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar İshak fibröz skoruna göre hafif fibroz (skoru 0-3) olanlar ve ileri fibroz (skoru 4-6) olanlar olarak iki guruba olarak belirlendi.

Noninvaziv Testlerin hesaplanması:

FibroQ: $[10 \times \text{age (years)} \times \text{AST} \times \text{INR}] / (\text{platelet count (109/L)} \times \text{ALT})$ olarak kabul edilip hesaplanmıştır.

King: $\text{Age (years)} \times \text{AST (IU/L)} \times \text{INR} / \text{platelet count (109/L)}$ olarak hesaplanmıştır.

Bonacini (CDS skoru): INR değeri <1.1 için 0 puan, 1.1-1.4 için 1 puan, >1.4 için 2 puan; ALT/AST oranı >1.7 için, 0 1.7-1.2 için 1 puan, 1.19-0.6 için 2 puan, <0.6 için 2 puan; Trombosit sayısı için ($\times 1000/\text{mm}^3$) >340 için 0 puan, 340-280 için 1 puan, 279-220 için 2 puan, 219-160 için 3 puan, 159-100 için 4 puan, 99-40 için 5 puan, <40 için 6 puan olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise oran olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin istatistikinde t test normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uyan verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde belirgin fibrozisle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanan parametreler lojistik regresyon testiyle çok değişkenli analiz yapılmıştır. Her skorunun fibrozisi göstermedeki doğruluğunu göstermek için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi çizdirilmiş ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplanmıştır. EAA değerinin 1 olması ideal testin karakteristiğidir, buna karşılık EAA'nın 0.5 veya daha küçük olması testin tanısız değerinin olmadığını göstergesi olarak kabul edilmiştir. Hasta bilgileri SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 57 (%63)'i erkek, 34 (%37)'ü kadın olmak üzere 91 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $39,5 \pm 14,9$ yıl idi. Ortalama HAI skoru $5,6 \pm 2,7$ ve ortalama fibrozis evresi $2,6 \pm 1,6$ olarak tespit edildi. Bütün hastaların belirli parametreleri kullanılarak King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları hesaplandı.

Karaciğer biyopsi sonucuna göre, 23 hastada belirgin fibrozis saptanırken, 68 hastada hafif fibroz saptandı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, serum trombosit, AST, ALT, GGT,

ALP, HBV-DNA, HAİ skoru, King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Belirgin fibrozisi olan hastalarda kadın cinsiyetin daha baskın, ortalama yaşın daha ileri, trombosit sayısının daha düşük ve serum GGT değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bu parametreler çok değişkenli analizde incelendiğinde sadece kadın cinsiyetin belirgin fibrozis için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür ($R^2:0.43$ $p = 0.045$). King skoru, CDS indeks, FibroQ skoru belirgin fibrozisli hastalarda hafif fibrozisi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Sırasıyla $p = 0,0001, p = 0,0001, p = 0,0001$). Hastalarda yaş, serum AST, ALT, ALP, GGT değeri, trombosit sayısı, King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları ile belirgin fibrozis varlığı arasındaki korelasyon araştırılmıştır (Tablo 2). Belirgin fibrozis ile ortalama yaş, GGT değerleri ile King skoru, CDS indeks, FibroQ skoru arasında pozitif bir istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0.0001$) (Tablo 2). Trombosit sayısı ile belirgin fibrozis arasında negatif bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. $p = 0.0001$.

Tablo 1. Hafif fibrozis ve İleri fibrozisi olan hastaların demografik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalar	Hafif fibrozis grubu	İleri fibrozis grubu	p
Cinsiyet (K / E)	20 / 48	14 / 9	0.007
Yaş (Yıl)	35.6 ± 13	51.1 ± 13.3	0.0001
PLT(150-450x10 ³ /µL)	232 ± 61	153 ± 74	0.0001
AST	67 ± 60	79 ± 68	0.4
ALT	104 ± 90	96 ± 104	0.7
ALP	82 ± 41	100 ± 30	0.07
GGT	38 ± 42	62 ± 40	0.017
HBV DNA (iÜ)	3.5x10 ⁹ ± 1.1x10 ⁹	2.0x10 ⁹ ± 4.5x10 ⁹	0.6
HAİ	5.3 ± 2.2	6.5 ± 3.2	0.09
King skor	12.3 ± 13.3	34 ± 35.1	0.002
FibroQ skor	1.4 ± 1.3	5.9 ± 5	0.0001
Bonacini(CDS) indeks	3.3 ± 1.3	5.6 ± 2.3	0.0001

Araştırılan indekslerin belirgin fibrozisi saptamadaki kesinliğini belirlemek amacıyla ROC eğrisi çizdirilerek EAA belirlenmiştir (Şekil 1). Hastalarda King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları için EAA'nın sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823 olduğu görülmüştür. Karaciğer biyopsi sonucunda belirgin fibrozis varlığı referans olarak kabul edilerek King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) hesaplanmıştır.

ROC curve analizi sonucunda King skorunun ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 9,7$ olarak alındığında; sensitivitesi %91, spesifitesi %67, pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri %94 olarak bulundu. Bonacini (CDS) indeks için ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 4,5$ olarak alındığında; sensitivitesi %70, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri %54 ve nega-

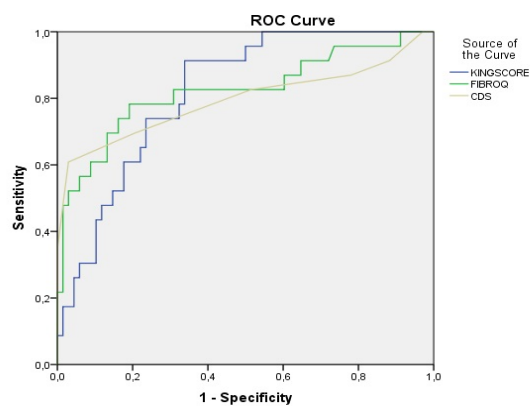
tif prediktif değeri %88 olarak bulundu. FibroQ skoru için ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 1,55$ olarak alındığında; sensitivitesi %82, spesifitesi %70, pozitif prediktif değeri %48 ve negatif prediktif değeri %92 olarak bulundu.

Tablo 2. İleri fibrozis varlığı ile yaş, trombosit sayısı, serum AST, ALT, ALP, GGT seviyeleri, King skoru, Bonacini (CDS) indeks, FibroQ skorları arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Parametreler	Korelasyon katsayısı (r)	p
Yaş	0.45	0.0001
AST	0.082	0.4
ALT	-0.036	0.7
ALP	0.197	0.07
GGT	0.250	0.01
PLT	-0.469	0.0001
King skor	0.479	0.0001
Fibro Q skor	0.486	0.0001
Bonacini(CDS)indeks	0.450	0.0001

Tartışma

Çalışmamız, hepatit B tedavisi hiç almamış ve karaciğer biyopsisi yeni yapılmış 91 kronik hepatit B'li hastada, tekrarlanabilen ve rutin laboratuvar testleri kullanılarak uygulanabilen edilerek King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları gibi testleri kullanarak bu testlerin karaciğerdeki fibrozisi saptamadaki etkinlikleri incelenmiştir. İleri fibrozis ile King skoru, CDS indeks, FibroQ skorları arasında pozitif istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca regresyon analizinde sadece kadın cinsiyetin belirgin fibrozis için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür



Şekil 1. ROC eğrisi Kronik hepatitli hastalarda ileri fibrozisi saptamak için King skoru, Bonacini(CDS) indeks, FibroQ skorları için Eğri altında kalan alan(EAA).(Sırasıyla EAA: EAA'nın sırasıyla 0.818, 0.794 ve 0.823)

Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri gösteren belirli parametreler (AST, ALT, trombosit sayısı ve PT / INR gibi) rutin kan testleri ile tespit edilebilmektedir (5). Kronik karaciğer hastalığında birçok trombositopeni nedeni var-

dir. Trombositlerin splenik sekestrasyonu, kemik iliğinde üretimlerinin baskılanması veya hematopoetik büyüme faktörü (trombopoetin) aktivitesindeki azalma trombosit sayısını azaltabilir (13). İlerlemiş karaciğer hastalığında AST seviyesindeki artış, mitokondriyal hasarın bir sonucu olarak AST salınımındaki artmasından veya klirensin azalmasından kaynaklanmaktadır. Protrombin zamanı, karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtır ve uzaması sirozun en erken belirtilerinden biridir (6). Bu parametrelere ek olarak, hastanın demografik özellikleri de karaciğer hasarının belirteçleri olabilir. Örneğin, özellikle hepatit B si olan hastalarda ileri yaşla birlikte fibrozisin ciddiyeti artabilmektedir(14).

Noninvaziv fibrozis yöntemlerinden biri olan King skoru, hesaplamalara yaş faktöründe eklenerek yapılan bir yöntemdir. Bu yöntemi kronik hepatit B hastalarında kullanan bir çalışmada, eğri altında kalan alan AUC 0.770, duyarlılık %60, özgüllük %83, PPV %66 ve NPV %76 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, King skorunun diğer noninvaziv yöntemler ile karşılaştırıldığında fibrozu tespit etmede en iyi performansı gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, KHB hastalarında olduğu gibi, kronik hepatit C (KHC) hastalarında bu testin eğri altında kalan alanı AUC 0.783, duyarlılık% 61, özgüllük% 84, PPV% 75 ve NPV% 30, % 72 saptanmıştır (11). KHC hastalarıyla yapılan başka bir çalışmada, King skorunun eğri altında kalan alan, özgüllük, PPV değerleri bakımından diğer noninvaziv yöntemlerden daha başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür(12). Biz de kendi çalışmamızda King skorunun ileri fibrozisli hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı ve AUC değerini 0.818 olarak saptadık. Yine King skoru için en iyi kesim değeri $\geq 9,7$ olarak alındığında; sensitivitesi %91, spesifitesi %67, pozitif prediktif değer %48 ve negatif prediktif değer %94 olarak saptadık

FibroQ testi yaş, AST, INR, ALT ve trombosit sayısı kullanılarak formüle edilen bir testir. Hsieh ve arkadaşlarının FibroQ testi ile hepatit b hastalarında yapmış oldukları çalışmada anlamlı fibrozis için eğri altında kalan alanı (AUC) 0.783 ve sirozun tahmini için ise eğri altında kalan alanı (AUC) 0.791 olarak bulmuşlardır. Fibro Q testi uyguladıkları hastalarda cutoff değerini 0.6 altı olarak belirledikleri hastaların % 55.6 inde fibrosizin olmadığını belirlemişlerdir.Yine aynı çalışmada belirgin fibrozis için cutoff değerini 1.6 üstü olarak belirlediklerinde ise testin sensitivitesini (140 hastanın 108 i) %77.1, PPD %92.9 olarak bulmuşlardır (13). Bu konuyla ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise, Karaacer ve ark 245 Hepatit b li hastalarda testin eğri altında kalan alanını 0.643 olarak saptamış olup bu test için cutoff değerini 0.915 olarak saptadıklarında ise sensitivite %57.5 ve spesifiteyi %57.3, pozitif prediktif değeri %22.5 ve negatif prediktif değer %86.2 olarak bulmuşlardır(14). Biz kendi çalışmamızda ise Hsieh ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına benzer olarak FibroQ testinin sensitivitesini

%82, spesifitesini %75 olarak saptadık.

Bir diğer noninvaziv fibrozis skoru belirlemede kullanılan Bonacini skoru (CDS) trombosit , AST, ALT ve INR değerleri hesaba katılarak yapılan ucuz, kolay ve hızlı bir testdir. Bonacini ve arkadaşlarının 79 hepatit C li hastada yapmış oldukları çalışmada Bonacini skoru (0 ile 11 arasında olası toplam puan) değerinin ileri fibrozis olan hastalarda, hafif fibrozisi olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (15). Ayrıca ileri fibrozis için eğri altında kalan alanı AUC 0.935 olarak bulmuşlardır. İleri fibrozis için cuttoff değerini 8 ve üstü olarak belirlediklerinde CDS skorunun sensitivitesini %46 ve spesifitesini %98 olarak saptamışlardır (15). Bu skorla ilgili Colli ve arkadaşları tarafından yayınlanan başka bir çalışmada ise, kronik hepatit C enfeksiyonu olan toplam 176 hastanın % 67'sinde bu testin doğru oranda ileri fibrozisi saptadıklarını belirtmişlerdir(16). Hepatit B li hastalarla yapılan çalışmalara bakıldığında ise Zhongsheng ve arkadaşlarının bu konuyla ilgili, CDS skorunun ileri fibrozis için eğri altında kalan alanı 0.626 olarak ve sensitiviteyi %38.8, PPD %95.3 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir. (17). Kendi çalışmamızda Bonacini (CDS) skoru için eğri altında kalan alanı 0.794 olarak ve ileri fibrozisi saptanmasının en iyi kesim değeri $\geq 4,5$ olarak alındığında ise sonuçlarımız yapılan çalışmalara göre daha iyi sensitivite (%70), spesifitesi (%80) sahip olduğu görüldü. Çalışmamızın retrospektif özelliği olması ve hasta sayısının azlığı sınırlayıcı faktör olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, kronik Hepatit B nin takip ve tedavisinde altın standart karaciğer biyopsisi olduğu bilinmektedir. Ancak her zaman biyopsi yapmak mümkün olmamakta ve karaciğer histopatolojisini öngörebilmek için bazı belirteçler kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda FibroQ skoru, King skoru ve Bonacini (CDS) indeks gibi üç yöntemin belirgin karaciğer fibrozisi saptamadaki doğrulukları arasında anlamlı ve korele bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Yaş fibrozisi belirlemede önemli bir faktör olmasından dolayı en iyi sonuçlar yaşında hesaba katıldığı FibroQ skoru ve King skoru ile hesaplanmıştır. Çalışmamız KHB hastalarına bu skorlar ile karaciğer fibrozisi hakkında ek bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Kronik hepatit B hastalarında bu skorlar ile ilgili daha geniş serili ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.


Kaynaklar

1. Cengiz T, Kıyan M, Yavaşoğlu O, Şahin Uğurel M, Karahan M, Kılıç H. HBsAg taşıyıcılarının yakın aile çevresindeki bireylerde ELISA ile HBsAg'ın araştırılması. OMÜ Tıp Dergisi 1992;9(2):137-43.
2. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B: Update of recommendations. Hepatology 2004;39:857-61.
3. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25(Suppl 1):3-8.

4. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, Muramatsu A, Oda Y, Okuno T. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2004;39: 260-7.
5. Castera L. Hepatitis B: Are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int.* 2014;34(Suppl 1):91-96.
6. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15:149-159.
7. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:1-15.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696-699
9. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48:1000-1007.
10. Tan Y, Ye Y, Zhou X, Chen L, Wen D. Age as a predictor of significant fibrosis features in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase *PLoS One.* 2015; 10(4):
11. Eminler AT, Ayyıldız T, Irak K, Kyc M, Gurel S, Dolar E, Gulden M, Nak SG. AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1361-1366.
12. Gokcan H, Kuzu UB, Oztas E, Saygili F, Oztuna D, Suna N, Tenlik İ, Akdoğan M, Kaçar S, Kılıç ZM, Kayaçetin E. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27:156-164.
13. Hsieh Y-Y, Tung S-Y, Lee I-L, Lee K, Shen C-H, Wei K-L, Chang TS, Chuang CS, Wu CS, Lin YH. FibroQ: An easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Med J.* 2009;32:614-622.
14. Zehra KARACAER, Özgür AVCI, Fatma YILMAZ KARADAĞ King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections, *Viral Hepatitis Journal* 2017;23(1):20-25
15. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, et al. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1302-1304.
16. Colli A, Colucci A, Paggi S, et al. Accuracy of a predictive model for severe hepatic fibrosis or cirrhosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7318-7322.
17. JIANG Zhongsheng, WEN Xiaofeng, KE Liu, et al. Clinical value of Bonacini's cirrhosis discriminant score to the diagnosis of liver fibrosis in chronic virus hepatitis B *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy* 2008-10

Derinin tümöral lezyonlarının değerlendirilmesi: retrospektif çalışma

Evaluation of tumoral lesions of the skin: a retrospective study

Erhan Ayhan¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır

Öz.

Amaç: Derinin tümöral lezyonları sıklıkla klinik olarak birbirine benzemektedir. Çoğu kez patolojik olarak tanı alması gerekmektedir. Dermatoloji polikliniğine başvuran ve eksize edilmesi gereken tümöral lezyonların patolojik çeşitliliği klinik görünüm ile beraber değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Polikliniğimize tümöral lezyon şikayeti ile başvuran ve eksize edilmesi gereken 60 hastanın patolojik tanısı retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: En sık tespit edilen tümöral lezyonlar epidermal kist (%20) iken ikinci sırada trikilemmal kist (%10) yer almaktaydı. Bazal ve skuamöz hücreli kanserler eşit oranda (%6,7) saptandı. Nadir görülen tümörlerden olan bazoskuamöz kanser, kaposi sarkomu, kondroid siringom ise birer hastada (%1,6) gözlemlendi.

Sonuç: Her ne kadar tümöral lezyonların bazılarında inspeksiyon ile tanı konulsa da bir çok lezyon klinik olarak birbirine benzediğinden patolojik tanının da konulması gerekmektedir. Dermatologların bu kitleleri kendilerinin cerrahi olarak eksize etmesi hem ayırıcı tanının geliştirilmesine hem de mesleki eğitimine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Deri neoplazmaları, Skuamöz hücreli karsinom, Bazal hücreli karsinoma, Epidermoid kist.

Abstract

Background: Cutaneous tumoral lesions are often clinically similar. Often it need to be diagnosed pathologically. The aim of this study was to evaluate together with the clinical appearance the pathologic diversity of the tumoral lesions need to be excised and that were admitted to the dermatology polyclinic.

Methods: We were retrospectively evaluated the pathological diagnosis of 60 patients who were admitted to our outpatient clinic with complaints of tumoral lesions.

Results: The most common tumoral lesions were epidermal cyst (20%) and trichilemmal cyst (10%). Basal and squamous cell carcinomas were equally revealed (6.7%). Basosquamous cancer, Kaposi's sarcoma and chondroid syringoma, which are rare tumors, were observed in one patient (1.6%).

Conclusions: Although some tumoral lesions are diagnosed by inspection, many lesions are similar to each other clinically, so pathologic diagnosis is needed. Surgical excision of these masses of dermatologists may contribute to both the development of differential diagnosis and occupational training.

Keywords: Skin neoplasms, Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma, Epidermoid cyst.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Erhan AYHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi
Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Elazığ Yolu 10. Km Üçkuyular Mevkii
21070 Kayapınar, Diyarbakır

Tel: 0 (412) 258 00 60

E-mail: nanodunya@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.01.2019

Kabul tarihi / Accepted: 22.02.2019

Giriş

Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında deri ve deri altı yerleşimli papüler ve nodüler lezyonlu hastalar sıklıkla yer almaktadır. Her ne kadar birçoğuna tanı konulsa da patolojik tanının da konulması gerekmektedir. Deri ve eklerinden kaynaklanan birçok tümöral lezyon bulunmaktadır. Bazen aynı görevi yapan hücrelerden farklı klinik görünümü ve farklı patolojik tanısı olan çok sayıda lezyon ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle her lezyona sadece inspeksiyon ile tanı konulamaz. Bunların çoğu benign az bir kısmı ise maligndir. Benign lezyonlar arasında sıklıkla epidermal kist, trikilemmal kist (TK) ve lipom yer alırken malign olanlar arasında bazal hücreli kanser (BHK) ve skuamöz hücreli kanser (SHK) yer almaktadır. Bu makalede dermatoloji polikliniğine başvuran ve cerrahi eksizyonu yapılan 60 hastanın patolojik tanıları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve metod

Çalışmaya Tokat Zile Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümüne Ocak 2014 -Ocak 2015 yılları arasında yaşları 18-87 arasında değişen 60 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, lezyonların yerleşim yeri, semptomları, patolojik tanıları geriye yönelik incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı alındı. Veri analizi SPSS programının 15. Versiyonu kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Hastaların 25'i (%41,7) kadın, 35'i (58,3) erkek idi. Yaş aralığı 18-87 iken yaş ortalaması 46,1 idi. Bazal hücreli kanser, SHK (Şekil 1), bazoskuamöz kanser, kaposi sarkomu, keratoakantom gibi malign lezyonların tamamı 40 ve üstü yaştaki hastalarda gözlemlendi. Malign lezyonlardan BHK (dört hasta,%6,7) ve SHK (dört hasta,%6,7) eşit oranda gözlenirken, geri kalanlar birer hastada saptandı. BHK (üç hasta, %75) kadınlarda daha sık iken SHK (dört hasta,%100) erkeklerde daha sıklıkla saptandı. Diğer malign lezyonların tamamı erkeklerde saptandı.

Bazoskuamöz kanser, keratoakantom, kaposi sarkomu gibi malign tümörler birer hastada gözlemlendi. Hastaların tamamı erkekti.

Benign lezyonlardan epidermal kist (Şekil 2) hastaların 12'sinde (%20) tespit edilirken, trikilemmal kist ise hastaların altısında (%10) gözlemlendi. Epidermal kistte erkekler baskın iken (dokuz hasta,%75), trikilemmal kistte ise kadınlar (beş hasta, %83) ağırlıklı orandaydı. Prolifere TK (Şekil 3) ise bir hastada gözlemlendi. Trikilemmal kisti olan hastaların tamamının yaşı 40'ın altındaydı. Epidermal kistli hastaların %58'in yaşı ise 40'ın üstünde tespit edildi. Lipom hastaların %8,2'sinde (beş hasta) gözlemlendi. Pilomatriksoma, hemanjiom, dermatofibrom gibi benign

tümörler ikişer hastada saptandı. Diğer nadir ter bezi kökenli tümörler olan kondroid siringoma (Şekil 4) ve hidrokistoma birer hastada tespit edildi.

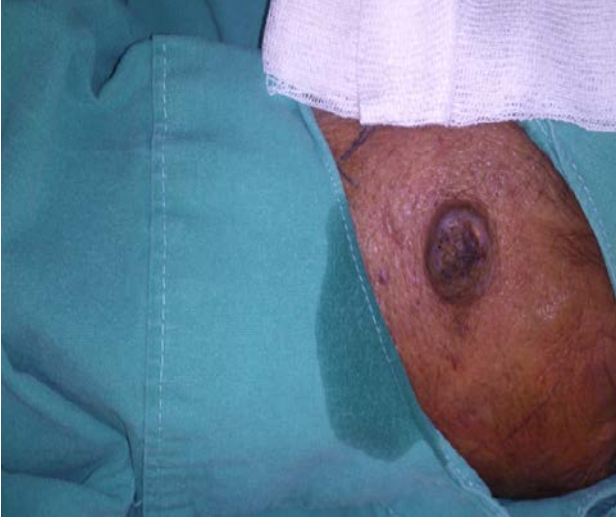
Tüm hastaların patolojik tanıları tablo 1' de gösterilmektedir.

Tablo 1. Tümöral lezyonların patolojik tanıları, yüzde ve cinsiyet dağılımı

Patolojik Tanı	Sayı(yüzde %)	Cinsiyet (kız/erkek)
Epidermal Kist	12(%20)	3(%25)/9(%75)
Trikilemmal Kist	6 (%10)	5(%83)/1(%17)
Yağ doku tümörleri	5 (%8,2)	1(%20) /4(%80)
Lipom	2 (%3,3)	0(%0) /2(%100)
Fibrolipom	2(%3,3)	1(%50) /1(%50)
Anjiolipom	1 (%1,6)	0(%0) /1(%100)
Bazal hücreli kanser	4 (%6,7)	3(%75)/1(%25)
Skuamöz hücreli kanser	4 (%6,7)	0(%0) /4(%100)
Fibroepitelyomatöz polip (Skin tag)	3 (%5)	1(%33)/2(%67)
Pilomatriksoma	2 (%3,3)	1(%50)/1(%50)
Hemanjiom	2 (%3,3)	2(%100)/0(%0)
Dermatofibrom	2 (%3,3)	1(%50)/1(%50)
Verruka vulgaris (enfekte)	2(%3,3)	1(%50)/1(%50)
Keratoakantom	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Bazoskuamöz hücreli kanser	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Kaposi sarkomu	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Glomüs tümörü	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Piyojenik granülom	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Venöz lake	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Kondroid siringom	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Ektrin hidrokistoma	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Hipertrofik skar	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Dijital fibrokeratom	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Prolifere trikilemmal kist	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Ganglion	1 (%1,6)	1(%100)/0(%0)
Fibrom	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Seboreik keratoz (ülser)	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Kutanöz horn	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Kondrodermatitis nodularis helisis	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)
Yabancı cisim granülomu	1 (%1,6)	0(%0)/1(%100)

Tartışma

Kıl folikülü olan epidermisten(kıl folikülü germinatif hücrelerinden) köken alan BHK derinin en sık görülen kanseridir. Metastaz potansiyeli çok düşük olmasına karşın, lokal olarak invaziv ve destrüktif özelliğe sahiptir (1). Skuamöz hücreli karsinom deri ve mukozalardaki epitelyal keratinositlerden köken alan, anaplazi, hızlı büyüme, lokal invazyon ve metastaz özellikleri bulunan malign bir tümördür(1). Bu kanserlerin tanısı dermatologlar tarafından kolayca konulabilmesine rağmen nadiren olağan dışı klinik görünümle nedeniyle tanıda yanlışlıklara sebep olabilmektedir. Kondrodermatitis nodularis helisis kulaklarda sıklıkla gözlenen bir deri hastalığıdır. Ancak sıklıkla SHK'i taklit ettiğinden cerrahi olarak alınması gerekebilir. Yine hastalarımız arasında yer alan ve patolojisi kondroid siringoma çıkan hastanın ön tanıları arasında sklerozan BHK yer almaktaydı.



Şekil 1. El dorsal yüz yerleşimli skuamöz hücreli kanser.



Şekil 2. Saçlı deri yerleşimli eksize edilmiş epidermal kist

Bazoskuamöz karsinoma hem SHK hem de BHK histolojik özelliklerine sahip bir tümördür. Ancak klinik olarak BHK'den çok SHK gibi davranır (2). Çalışmamızda bir hastada bazoskuamöz karsinom saptandı.



Şekil 3. Saçlı deri yerleşimli eksize edilmiş proliferatif trikilemmal kist



Şekil 4. Yüz yerleşimli eksize edilmiş benign mikst tümör (kondroid siringoma).

Trikilemmal kist, kıl follikülünün istmus bölümünden köken aldığı düşünülen kistlerdir. Deride epidermoid kistlerden sonra en sık görülen kisttir. Punktum bulunmaması dışında klinik olarak epidermoid kiste benzer. Histopatolojik açıdan ise, kist duvarında granüler tabakanın olmaması ve bazal tabakada dış kök kılıfına benzer şekilde palizatlanma görülmesi önem taşır (3). Çalışmamız TK %10 (altı hasta) oranında gözlenirken kadınlarda daha sık (%83, beş hasta) tespit edildi. Prolifere tipi lokal rekürrens ve metastaz yapabilir (4). Vakalarımız arasında saçlı deride proliferatif trikilemmal kisti olan hasta mevcuttu.

Epidermal kist başlıca dermis ve subkutis yerleşen, merkezde keratin ve bunu çevreleyen epidermin tüm tabakalarını içeren epitelyal duvar ile karakterize formudur. Deride görülen kistlerin %80-90'ını oluşturur. Genç ve orta yaşlarda daha sıktır. Merkezinde punktum (noktası açıklık) bulunması ve sıkıldığında kötü kokulu, peynirimsi bir materyal boşalması epidermoid kistin klinik özelliğidir (3). Çalışmamızda % 20 (12 hasta) oranla EK en sık gözlenen lezyondu. En sık erkeklerde (%75) saptandı.

Lipomlar en sık gözlenen deri tümörleridir. Genellikle soliterdirler ve vücutta yağ dokusunun görüldüğü herhangi bir yerde yerleşebilirler (5). Lipomların, anjiolipom, fibrolipom, intramusküler (infiltratif) lipom, benign lipoblastom, spindle hücreli lipom şeklinde alt tipleri vardır. Fakat olguların %80'i olağan lipomlardan oluşmaktadır (6). Fibrolipom, lipomatöz tümörlerin heterotipik lipomlar grubunda yer alan histopatolojik bir tanımdır. Bir çalışmada 843 lipomatöz olgunun %6,1'inde fibrolipom, %10'unda anjiolipom saptanmış(7). Beş lipom vakamızın ikisi fibrolipom, biri anjiolipomdu.

Çalışmamızda vasküler kökenli lezyonlar arasında hemangiom, kaposi sarkomu, glomüs tümörü, piyojenik granüloma ve venöz lake yer almaktaydı. Ancak venöz lake genellikle dudak, kulak, yüz gibi güneş gören yerlerde yer almaktayken bizim vakamızın lezyonu ayak sırtında yer almaktaydı. Yine ön tanımlar arasında venöz lake yer almamasının nedeni ise daha derin yerleşimli olması ve lokalizasyonunun uygun olmamasıydı.

İlk kez 1872'de Moritz Kaposi (8) tarafından tanımlanan Kaposi sarkomu malign anjiyomatöz bir neoplazidir. Epi-

demiyolojik ve klinik özelliklerine göre klasik, endemik (Afrika), epidemik (AIDS ilişkili), non-epidemik (gay ilişkili) ve iatrojenik (transplantasyonla ilişkili) olmak üzere 5 ana tipi mevcuttur. Klasik kaposi sarkomu daha çok 50-60 yaş erkeklerde ve alt ekstremitelerde lokalizedir (8). Demirel ve ark. (9) 74 hastayı derlediği bir çalışmada hastaların %70,3'ünün erkek olduğu ve lezyonların %43,3'ünün soliter olduğu saptanmıştır. Bizim tek vakamızın boyunda lokalize soliter lezyonu olan erkek bir hastaydı.

Glomüs tümörü nöromiyoarteryel glomüs cisimciğinden köken alan benign karakterli tümörlerdir. Glomüs cisimciği, derminin stratum retikularis tabakasında bulunmakta kan basıncı ve ısı regülasyonuna yardımcı olmaktadır. Genellikle el parmaklarının ucunda subugual alanda gözlenir (10). Ancak vakamızda nadir olarak gövdede klinik olarak blue bleb rubber nevüs ön tanısı ile eksize edilmiş ve patolojik olarak glomüs tümörü tanısı konmuştur.

Pilomatiksoma immatür matriks hücrelerinden köken alan benign, adneksiyal, dermal veya subkutanöz bir tümördür. Genellikle tek, sert kıvamlıdır ve kadınlarda daha sıktır (11). Vakalarımız arasında biri kadın biri erkek olmak üzere iki pilomatiksomalı mevcuttu.

Kondroid siringoma (kutanöz benign miks tümör) apokrin/erkin bezlerden köken aldığı düşünülen, epitelyal ve mezenkimal farklılaşma gösteren benign bir neoplazmdir. Genellikle baş-boyun bölgesinde orta yaşlı erkeklerde gözlenir (12) Vakalarımız arasında yüzde deriyi hafif deforme eden sert, immobil, subkutan kitle şeklinde ortaya çıkan kondroid siringom kadın hastada gözlemlendi. Diğer bir deri eki tümörü olan ektrin hidrokistoma ektrin ter bezlerinden köken alan multipl veya tek, çeşitli boyutlarda ve genellikle yüzde görülen kistik lezyonlardır.

Psödoepitelyomatöz hiperplazi (PEH), mukozal ve kutanöz yüzey epitelinin reaktif çoğalmasdır. Yassı hücreli karsinomdan ayırıcı tanısı zor olabilir. Bu durumda immunohistokimyasal boyalar tanıda yardımcı olabilir (13). Yara iyileşmesi sırasında rezeksiyon sonrası, enfeksiyöz, enflematuar ve dejeneratif hastalıklarda gözlenebilir (14). Bu hastalıkta epitel öğelerinin aşırı proliferasyonu ve kronik granülomatöz mezodermin büyümesinin eş zamanlı gerçekleştiği düşünülmektedir (14). Vakamızda klinik ön tanı olarak BHK düşünülmüş ancak yapılan histopatolojik incelemede PEH gözlenmiştir. Yapılan boyamalarda ise panCK hiperplazi alınında gözlenirken, ki67 stromada izlenen iltihabi hücre ve epitelin bazalinde tespit edilmiştir. Bu hastalığa daha fazla yer vermemizin nedeni dermatologlar arasında çok fazla bilinmemesi ve bu hastalığında ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğidir.

Sonuç olarak; dermatolojide hasta yoğunluğu fazla olduğundan cerrahiye pek zaman kalmamaktadır. Eksize edilmesi gereken lezyonlar cerrahiye yönlendirildiğinde çoğu hasta sonucunu getirmemektedir. Ancak dermatologlar cerrahi yapılması gereken hastaların lezyonlarını kendilerinin eksize etmesi durumunda hem takip edilmesi

daha kolay olur hem de çıkan sonuçlar klinik ön tanılarla beraber değerlendirilerek aynı tümöral lezyonların farklı klinik görünüşleri hakkında fikir sahibi olunabilir. Bu da ayırıcı tanının çeşitlenmesine ve mesleki eğitime katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

1. Odom BR, James WD, Berger TG: Andrew's Diseases of the skin 9'uncu baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 800-68.
2. Rigel DS, Cockerell CY, Carucci J, Wharton J. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2012:1641-59.
3. Yıldız C, Yıldız M, Ceylan D. Saçlı Deri Yerleşimli Subkutan Nodüler Lezyonun Retrospektif Analizi. Sakarya Medical Journal. 2013; 3: 190-4.
4. Lopes-Rios F, Rodriguez-Peralto J, Aguilar A, Hernández L, Gallego M. Proliferating trichilemmal cyst with focal invasion: report of a case and review of the literature. Am J Dermatopathol. 2000; 22: 183-7.
5. Mehdiyev H. Anterior servikal dev lipoma: olgu sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14: 101-3.
6. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F: Adipocytic tumors. In: Pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone. World Health Organisation classification of tumor. Lyon. IARC Press. 2002:9-46.
7. Üstündağ N, Dervişoğlu S. Recently described lipomatous tumors on our 11 year-experience on lipomatous tumors. Cerrahpaşa J Med. 2003; 34: 119-26.
8. Lanternier F, Lebbé C, Schartz N, Farhi D, Marcelin AG, Kérob D, et al. Kaposi's sarcoma HIV-negative men having sex with men. AIDS. 2008; 22: 1163-8.
9. Demirel BG, Koca R, Tekin NS, Kandemir NO, Gün BD, Köktürk F. Klasik Kaposi sarkomu: Yetmiş dört hastanın klinik, demografik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Turkderm. 2016; 50: 136-40.
10. Schiefer TK, Parker WL, Anakwenze OA, Amadio PC, Inwards CY, Spinner RJ. Extradigital glomus tumors: experience. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 1337-44.
11. Ayhan E, Ertugay O, Gundogdu R. Three different dermoscopic view of three new cases with pilomatixoma. Int J Trichology. 2014; 6: 21-2.
12. Satter EK, Graham BS. Chondroid syringoma. Cutis. 2003; 71: 49-52.
13. Arslan H, Karahatay S, Günel A, Gerek M. Pseudoepitheliomatous Hyperplasia After Excision of a Pleomorphic Adenoma from the Hard Palate: Case Report. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2012; 32: 1461-4.
14. Takeda Y, Sasou S, Obata K. Pleomorphic adenoma of the minor salivary gland with pseudoepitheliomatous hyperplasia of the overlying oral mucosa: report of two cases. Pathol Int. 1998; 48:3 89-95.

The relationship between admission time, mode of transfer, and outcome in patients with stroke

İnme geçiren hastaların başvuru saatleri, transfer şekilleri ve sonlanımları arasındaki ilişki

Murat Mert ATMACA¹ 

¹ Department of Neurology, Istanbul Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Abstract

Introduction: Studies have shown that admission time and mode of transfer to hospital may affect outcomes in patients with acute ischemic stroke (AIS). In this study, the relationship between admission time [regular working (RW)/out-of-office (OO) hours], mode of transfer, and outcome in patients with AIS who received intravenous thrombolytic treatment (ITT) and/or mechanical thrombectomy (MT) was assessed.

Methods: Forty-two patients with AIS who presented between September 1st, 2017, and October 1st, 2018, were included in the study. Patients were divided into groups according to admission hours, and mode of transfer to hospital. Demographic data, treatment, mRS score at admission and 1 month, change in mRS score, and symptom-onset-to-treatment (SOT) time were recorded.

Results: The male/female ratio was 26/17. The mean age was 69.55 ±13.6 years. Eighteen patients (42.9%) received ITT, 16 (38.1%) MT, and 8 (19%) both ITT and MT. Thirteen patients (31%) presented in RW hours and 29 (69%) in OO hours. Thirty patients (71.4%) arrived by ambulance, 7 (16.7%) by private transport, and 5 (11.9%) had stroke in hospital. Admission hour and mode of transfer had no effect on mRS scores at any time points. The SOT time was longer in patients admitted in OO hours (202.9 ±77.2 vs. 133.5±60.8 min; p=0.047) and was shorter in patients who had stroke in hospital (71.7±50.1 vs. 179.1±65.2 vs. 255±84.8 min; p=0.027).

Conclusion: Although the SOT time was shorter in patients who presented in RW hours and had stroke in hospital; admission time and mode of transfer to hospital did not negatively affect outcome in patients with AIS who were treated with ITT and/or MT.

Keywords: Admission time, Acute ischemic stroke, Outcome, Intravenous thrombolytic treatment, Mechanical thrombectomy

Öz.

Amaç: Çalışmalar, akut iskemik inme (Aİİ) tanılı hastaların hastaneye geliş zamanları ve geliş şeklinin sonlanım üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, intravenöz trombolitik tedavi (İTT) uygulanan ve/veya mekanik trombektomi (MT) uygulanmak üzere yönlendirilen hastalarda mesai saatleri içinde veya dışında başvuru, hastaneye geliş şekli ve hastaların sonlanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Hastanemize 1 Eylül 2017 ve 1 Ekim 2018 tarihleri arasında Aİİ ile başvuran İTT uygulanan ve/veya MT uygulanmak üzere yönlendirilen 42 erişkin hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, mesai saatleri içinde ve dışında başvuranlar şeklinde ve ayrıca hastaneye geliş şekillerine göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, hastalara uygulanan tedavi, hastaların girişteki ve 1.aydaki modifiye Rankin Skalası (mRS) skorları, mRS skorundaki değişimleri ve şikayet başlangıcı-tedavi (ŞBT) süreleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların 26'sı erkek (%61,9) ve 17'si kadındı (%38,1). Yaş ortalaması 69,55 ±13,6 (32-93) yıl idi. On sekiz (%42,9) hastaya sadece İTT, 16 hastaya (%38,1) sadece MT, 8 (%19) hastaya İTT ve MT uygulandı. On üç hasta (%31) mesai saatleri içerisinde, 29 hasta (%69) mesai saatleri dışında başvurdu. Hastaların 30'u (%71,4) ambulans ile, 7'si (%16,7) kendi imkanları ile başvurdu, 5'i (%11,9) hastanede yatarken inme geçirdi. Hastaneye geliş zamanı ve geliş şekli ile hastaların giriş mRS skoru, 1. ay mRS skoru ve mRS skoru değişimi arasında bir ilişki bulunmadı. Mesai saatleri dışında başvuran hastalarda mesai saatleri içinde başvuranlara kıyasla ŞBT süreleri daha uzundu (202,9 ±77,2 dk vs 133,5±60,8 dk; p=0,047). Hastanede yatarken inme geçiren hastalarda ambulansla ve kendi imkanları ile gelenlere kıyasla ŞBT süreleri daha kısaydı (71,7±50,1 vs 179,1±65,2 vs 255±84,8 dk; p=0,027).

Sonuç: Bu çalışmanın verilerine göre; ŞBT süreleri mesai saatleri içinde başvuranlarda ve hastanede inme geçirenlerde daha kısa olsa da; Aİİ ile başvuran, İTT uygulanan ve/veya MT uygulanmak üzere yönlendirilen hastalarda, hastaneye geliş zamanı ve geliş şekli hastaların sonlanımı üzerinde negatif bir etkiye sahip değildir.

Anahtar kelimeler: Başvuru zamanı, Akut iskemik inme, Sonlanım, İntravenöz trombolitik tedavi, Mekanik trombektomi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Murat Mert ATMACA

Istanbul Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Selimiye Quarter, Tibbiye Street, 34668 Uskudar, Istanbul, Turkey

Tel: +90 533 276 48 68

E-mail: drmuratmertatmaca@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 07/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 26/02/2019

This study was presented as an oral presentation in the Union of Thrace Universities 2nd International Health Sciences Congress which took place in the Tekirdag Namik Kemal University in 15-17 November 2018 (O3411)

Introduction

Early treatment with either intravenous thrombolytic treatment (ITT) or mechanical thrombectomy (MT) is the key to improved acute ischemic stroke (AIS) outcome (1). Admission time and mode of transfer to hospital may affect receiving early treatment of patients with AIS. Studies have shown that admission time and mode of transfer to hospital may affect outcomes in patients with AIS (2-4). In this study, it was aimed to assess whether admission time and mode of transfer of the patients with AIS who were treated with ITT and/or MT had effect on their outcomes.

Materials and Methods

Forty-two patients with AIS who presented between September 1st, 2017, and October 1st, 2018 and who were treated with ITT and/or MT were included in the study. Patients were divided into groups according to admission hours (regular working [RW] hours or out-of-office [OO] hours) and mode of transfer to hospital (by ambulance, by self-transport or having stroke in hospital). Demographic data, treatment, modified Rankin Scale (mRS) score at admission and 1 month, change in mRS score, outcome, mortality and symptom-onset-to-treatment (SOT) time were recorded. First month mRS score was measured in the follow-up in outpatient clinic or via telephone. Modified Rankin Scale score 0-2 was accepted as good outcome and ≥ 3 was accepted as bad outcome.

RW hours were accepted as hours between 08.00 and 17.00 in weekdays and OO hours were accepted as hours between 17.00 and 08.00 in weekdays and any hours in weekends and holidays.

MT could not be performed in our hospital and patients with AIS who were eligible for MT were transported to the comprehensive stroke center which was 11 km away. Patients were transported to the center by the ambulance of emergency medical services which was called "112" in Turkey. After MT, patients were transported back to our hospital by 112, if we had enough beds or otherwise they stayed in the comprehensive stroke center.

This observational study was approved by the local ethics committee and was performed in accordance with the current Declaration of Helsinki. The relatives of the patients were informed about ITT and MT and informed consent was taken from them.

Statistical analysis

The data were analyzed by using SPSS (Version 18 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables were expressed as numbers. Chi-square test was used to compare groups with categorical variables and Mann Whitney U test was used to

compare groups with continuous variables. A non-parametric test (Mann Whitney U test) was used to compare groups, because there were small number of patients in the groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The male/female ratio was 26/17. The mean age was 69.55 ± 13.6 years. Eighteen patients (42.9%) were treated with ITT, 16 (38.1%) with MT and 8 (19%) with both ITT and MT. Thirteen patients (31%) were admitted in RW hours and 29 (69%) in OO hours. Thirty patients (71.4%) were transported by ambulance, 7 (16.7%) by private transport and 5 (11.9%) had stroke in the hospital.

There were no differences between patients who presented in RW or OO hours in terms of age, gender, mode of transfer, treatment, mRS score at admission or at 1 month, change in mRS score, mortality and outcome. The SOT time was significantly shorter in patients who presented in RW hours than in patients who presented in OO hours ($p=0.047$). There were data of SOT time in 22 of 42 patients (Table 1).

There were no differences between patients who were transported by ambulance, by self-transport or had stroke in hospital in terms of gender, admission time, treatment, mRS score at admission or at 1 month, change in mRS score, mortality and outcome. The patients who were transported by ambulance were significantly older than others ($p=0.028$). The SOT time was significantly shorter in patients who had stroke in hospital than in others ($p=0.027$), (Table 2).

Discussion

According to the results of this study; the admission time and mode of transfer did not affect outcome of the patients with AIS who were treated with ITT and/or MT; although the SOT time was shorter in patients who presented in RW hours and had stroke in hospital. International guidelines recommend transporting of patients with AIS to hospital by ambulance rather than self-transport (5, 6). However, only half of them are transported by ambulance (7). Although transporting of patients with AIS to hospital by ambulance is recommended, it has not been clearly shown that transport by ambulance improves stroke care (8). The rate of transport by ambulance to hospital in patients with AIS varies between countries. In a study from England, this rate was 80%, and it was 72% in a study from Germany, whereas it was only %17 in a study from Brazil which was explained in the study that the universal phone number for emergency calls was largely unknown by Brazilians and the majority of

Table 1. Demographic and clinic features, treatment, mode of transfer and outcome of the patients with acute ischemic stroke who presented in regular working or out-of-office hours

	Regular working hours	Out-of-office hours	P value
Age (years), (mean±S.D.)	71.85±9.96	68.52±15	NS‡
Gender			
Male	8	18	
Female	5	11	
Treatment			NS+
ITT	8	10	
MT	3	13	
ITT+MT	2	6	
Mode of transfer			NS+
Ambulance	8	22	
Self-transport	2	5	
Stroke in hospital	3	2	
mRS score (mean±S.D.)			NS‡
mRS score at admission	3.85±1.4	4.52±1	
mRS score at 1 month	2.54±2.4	3.4±2.1	
Change in mRS score	1.31±1.8	1.1±2	
Mortality (number of deaths)	3	5	NS+
Outcome			NS+
mRS score 0-2	7	9	
mRS score 3-6	6	20	
SOT time (min), (n=22) (mean±S.D.)	133.5±60.8	202.9±77.2	0.047‡

ITT: Intravenous thrombolytic therapy; MT: Mechanical thrombectomy; mRS: modified Rankin Scale; SOT: Symptom onset to treatment; NS: Not significant; S.D.: Standard deviation

‡:Mann Whitney U test, +:Chi Square test

Table 2. Demographic and clinic features, treatment, admission time and outcome of the patients with acute ischemic stroke who were transported by ambulance, by self-transport or had stroke in hospital

	Ambulance	Self-transport	Stroke in hospital	P value
Age (years), (mean±S.D.)	72.6±13.6	60.6±12.8	64±7.2	0.028‡
Gender				NS+
Male	17	5	4	
Female	13	2	1	
Treatment				NS+
ITT	12	2	4	
MT	11	4	1	
ITT+MT	7	1	0	
Admission time				NS+
RW hours	10	4	2	
OO hours	20	3	3	
mRS score (mean±S.D.)				NS‡
mRS score at admission	4.47±1	3.57±1.5	4.4±1.3	
mRS score at 1 month	3.27±2.23	2.43±2.1	3.4±2.3	
Change in mRS score	1.2±1.83	1.14±2.67	1±1.87	
Mortality (number of deaths)	6	1	1	NS+
Outcome				NS+
mRS score 0-2	10	4	2	
mRS score 3-6	20	3	3	
SOT time (min), (n=22) (mean±S.D.)	179.1±65.7	255±84.8	71.7±50.1	0.027‡

ITT: Intravenous thrombolytic therapy; MT: Mechanical thrombectomy; mRS: modified Rankin Scale; SOT: Symptom onset to treatment; RW: regular working; OO: out-of-office; S.D.: Standard deviation; NS: Not significant

‡:Mann Whitney U test, +:Chi Square test

the Brazilian cities lacked an acute stroke protocol and specific stroke training (2-4). In this study, 71.4% of the patients were transported by ambulance, similar to the rate in Europe.

Patients with AIS who were transported by ambulance to hospital arrived hospital faster, received brain imaging faster and had an increased frequency of receiving ITT compared with patients who were transported by self-transport (2-4). But, patients transported by ambulance had more severe stroke, were older and had a high level of pre-stroke dependency and after adjusted for age and severity of stroke, functional outcome did not differ between transport by ambulance or self-transport and even patients transported by ambulance could have higher inpatient mortality and more need for daily carers compared with patients transported by self-transport (2, 4). In this study, patients transported by ambulance were older as in the literature. The SOT time was shorter in patients who had AIS in hospital. There was no difference between groups of mode of transfer in terms of mRS score at admission, outcome and mortality in our study.

Patients with AIS who present to hospital in OO hours may have higher mortality (9-12). However, no difference in mortality between weekend and weekday admissions was also reported in a study (13). Higher mortality and disability in patients with AIS who presented in off-hours may be due to difference in rates and timeliness of fibrinolytic treatment, availability of immediate brain imaging, access to immediate care by stroke specialists, early screening and management for dysphagia and aspiration pneumonia, and provision of care at stroke units by skilled staff or stroke care teams (10-12, 14). Also higher mortality could be due to increased concentration of patients with more severe and early-onset stroke in patients presented in off-hours (9). However, a recent review and meta-analysis showed that the mortality increase during off-hours remained significant among studies which reported outcomes adjusted for stroke severity (15). This meta-analysis also showed that patients with AIS who presented during off-hours had higher short-term mortality and disability at discharge which was decreased in patients presented to stroke centers (15).

Compared to weekday admissions, ITT rate of patients with AIS tends to be lower and the outcome is either similar or worse in admissions at weekend (10, 13, 16). In a study from Polish Stroke Centers; admission time did not show association with symptomatic intracranial hemorrhage, 7-day mortality, and neurological improvement >4 points in the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at day 7 in patients with AIS who were treated with ITT (17). Also, patients admitted during night hours had lower odds for achieving favorable outcome (mRS score 0-2). They concluded that there is no bad time for ITT (17).

Admission time may affect the outcome in patients with AIS treated with MT because team members may not be readily available or other services such as anesthesia may be required prior to the procedure. Delays can be due to loss of time in obtaining consent for the procedure and in preparing the angiography catheters and devices (18). In a study in patients with AIS, the effectiveness of MT during evenings and weekends and whether this had an impact on the outcome were assessed. Although median imaging to reperfusion time was significantly longer in patients presented in off-hours; successful reperfusion rate and the proportion of patients with a 90-day favorable outcome were not different between patients presented in off-hours or in regular working hours (18). All patients who were treated with ITT and/or MT were included in our study. There were no data of median imaging to reperfusion time and successful reperfusion rate; because MT was not performed in our hospital and patients were sent to the comprehensive stroke center. According to the results of this study, mode of transfer and admission time did not affect mortality and outcome.

Low number of patients, retrospective design and lack of data for SOT time (There were data in 22 of 42 patients) were the limitations of this study. This is the first study performed in Turkey on this topic, which makes this study valuable. In conclusion, whether presenting in OO hours or being transported by self-transport did not affect outcome and mortality in patients with AIS who were treated with ITT and/or MT. These results should be replicated in further prospective studies with larger number of patients in Turkey.


References

1. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, Nichols C, Broderick JP, Tomsick TA. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009;73(13):1066-72.
2. Price CI, Rae V, Duckett J, Wood R, Gray J, McMeekin P, et al. An observational study of patient characteristics associated with the mode of admission to acute stroke services in North East, England. *PloS One*. 2013;8(10):e76997.
3. Minnerup J, Wersching H, Unrath M, Berger K. Effects of emergency medical service transport on acute stroke care. *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1344-7.
4. Kuster GW, Bueno Alves M, Cendoroglo Neto M, Silva GS. Determinants of emergency medical services use in a Brazilian population with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(3):244-9.
5. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
6. Acker JE, 3rd, Pancioli AM, Crocco TJ, Eckstein MK, Jauch EC, Larrabee H, et al. Implementation strategies for emergency medical services within stroke systems of

- care: a policy statement from the American Heart Association/American Stroke Association Expert Panel on Emergency Medical Services Systems and the Stroke Council. *Stroke*. 2007;38(11):3097-115.
7. Kamel H, Navi BB, Fahimi J. National trends in ambulance use by patients with stroke, 1997-2008. *JAMA*. 2012;307(10):1026-8.
 8. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke*. 2001;32(1):63-9.
 9. McKinney JS, Deng Y, Kasner SE, Kostis JB. Comprehensive stroke centers overcome the weekend versus weekday gap in stroke treatment and mortality. *Stroke*. 2011;42(9):2403-9.
 10. Palmer WL, Bottle A, Davie C, Vincent CA, Aylin P. Dying for the weekend: a retrospective cohort study on the association between day of hospital presentation and the quality and safety of stroke care. *Arch Neurol*. 2012;69(10):1296-302.
 11. Reeves MJ, Smith E, Fonarow G, Hernandez A, Pan W, Schwamm LH. Off-hour admission and in-hospital stroke case fatality in the get with the guidelines-stroke program. *Stroke*. 2009;40(2):569-76.
 12. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke*. 2007;38(4):1211-5.
 13. Hoh BL, Chi YY, Waters MF, Mocco J, Barker FG, 2nd. Effect of weekend compared with weekday stroke admission on thrombolytic use, in-hospital mortality, discharge disposition, hospital charges, and length of stay in the Nationwide Inpatient Sample Database, 2002 to 2007. *Stroke*. 2010;41(10):2323-8.
 14. Albright KC, Savitz SI, Raman R, Martin-Schild S, Broderick J, Ernstrom K, et al. Comprehensive stroke centers and the 'weekend effect': the SPOTRIAS experience. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5-6):424-9.
 15. Sorita A, Ahmed A, Starr SR, Thompson KM, Reed DA, Dabrh AM, et al. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):394-400. Epub 2014/04/12.
 16. Jauss M, Schutz HJ, Tanislav C, Misselwitz B, Rosenow F. Effect of daytime, weekday and year of admission on outcome in acute ischaemic stroke patients treated with thrombolytic therapy. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):555-61.
 17. Karlinski M, Kobayashi A, Sobolewski P, Lisewski P, Romanowicz S, Fryze W, et al. Is there a bad time for intravenous thrombolysis? The experience of Polish stroke centers. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(1):45-51.
 18. Almekhlafi MA, Hockley A, Desai JA, Nambiar V, Mishra S, Volny O, et al. Overcoming the evening/weekend effects on time delays and outcomes of endovascular stroke therapy: the Calgary Stroke Program experience. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(10):729-32.

Retrospective analysis of surgical complications in 216 consecutive cochlear implantation series

Ardışık 216 koklear implantasyon serisinde cerrahi komplikasyonların retrospektif analizi

Mustafa Celik¹ 

¹ Department of Otorhinolaryngology, Harran University School of Medicine, Sanliurfa, Turkey.

Abstract

Background: The aim of this study is to determine the intraoperative and postoperative early and late period complications in children and adults age group patients, who underwent cochlear implantation in a University Hospital, and to discuss their causes and treatment.

Methods: The study is a retrospective study consisting of 216 consecutive cases, including 192 children and 24 adults, who were diagnosed with bilateral severe and profound sensorineural hearing loss (SNHL) and who underwent cochlear implantation between 2014 and 2018, in the Department of Otolaryngology at the tertiary University Hospital. Intraoperative and postoperative early and late period complications and treatments of the cases are evaluated.

Results: Total complication rate was found to be 19.4% (n: 42). 17.1% (n: 37) of this rate was minor complications and 2.3% (n: 5) was major complications. Seroma-induced edema of the wound area was the most common complication (n = 12, 5.5%). In general, infections were also found to be common complications (n = 9, 4.1%). Intraoperatively, perilymphatic gusher was found in 4 cases; bleeding in 1 case; iatrogenic tympanic membrane perforation in 1 case and meatus posterior wall injury in 2 cases. 6 cases had vertigo and one case had tinnitus. After surgery; temporary facial paralysis was detected in 2 cases, abnormal facial nerve stimulation was detected in 1 case and transient chorda tympani syndrome was detected in 1 case. In 2 cases, the device was removed due to severe flap and mastoid infection. The implanted internal part was removed in 1 patient due to electrode position which could not be placed in the cochlea.

Conclusion: Cochlear implantation surgery is a safe technique in which the majority of minor surgical complications can be managed with conservative measures or minimal interventions, with relatively low rates of serious complications in the presented population. As the learning curve progresses, complications decrease. The examination of the complication rates occurring in different centers improves learning curve of surgeon and the attention to be given to surgery.

Keywords: Sensorineural, Hearing loss, Surgical treatment, Cochlear implantation, Complication.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bir Üniversite Hastanesinde koklear implantasyon uygulanan çocuk ve yetişkin yaş grubundaki hastalarda, intraoperatif ve postoperatif erken ve geç dönem komplikasyonları belirlemek ve bunların nedenlerini ve tedavilerini tartışmaktır.

Materyal ve metod: Çalışma, üçüncü basamak Üniversite Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Bölümünde 2014 ile 2018 tarihleri arasında bilateral ileri ve çok ileri sensörinöral işitme kaybı (SNHL) tanısı konan ve koklear implant uygulanan, 192 çocuk ve 24 yetişkin olmak üzere toplam 216 ardışık olgunun dahil edildiği retrospektif bir araştırmadır. Olguların intraoperatif ve postoperatif erken ve geç dönem komplikasyonları ve tedavileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam komplikasyon oranları % 19.4 (n: 42) olarak saptandı. Bu oranın % 17.1'i (n:37) minör komplikasyonlar ve % 2.3 (n:5) majör komplikasyonlardı. Yara bölgesinin seromaya bağlı ödemi en sık saptanan komplikasyon idi (n=12, %5.5). Genel olarak enfeksiyonlar da sık görülen komplikasyonlar olarak saptandı (n=9, %4.1). İntraoperatif olarak 4 olguda perilenf gusher; 1 olguda kanama; 1 olguda iatrojenik timpanik membran perforasyonu; 2 olguda dış kulak yolu travması saptandı. 6 olguda vertigo; 1 olguda tinnitus saptandı. Ameliyat sonrası 2 olguda geçici fasiyal parezi; 1 olguda anormal fasiyal sinir uyarımı; 1 olguda geçici korda timpani sendromu saptandı. 2 olguda şiddetli flep ve mastoid enfeksiyonu nedeniyle cihaz çıkartıldı. Kokleaya yerleşemeyen elektrot pozisyonu nedeniyle 1 hastada implante edilen iç parça çıkartıldı.

Sonuç: Koklear implantasyon cerrahisi, sunulan popülasyonda nispeten, ciddi komplikasyon oranının düşük olduğu, minör cerrahi komplikasyonların çoğunluğunun konservatif önlemlerle veya minimal müdahaleler ile yönetilebildiği güvenli bir tekniktir. Öğrenme eğrisi zamanı ilerledikçe komplikasyonlarda azalmaktadır. Farklı merkezlerde ortaya çıkan komplikasyon oranlarının incelenmesi, cerrahinin daha dikkatli yapılmasını ve cerrahin öğrenme eğrisini geliştirir.

Anahtar kelimeler: Sensörinöral, İşitme kaybı, Cerrahi tedavi, Koklear implantasyon, Komplikasyon.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mustafa Çelik

Department of Otorhinolaryngology,
Harran University School Of
Medicine, Osmanbey Campus,
Haliliye, Sanliurfa, 63300, Turkey

Tel: +90 (533) 619 20 37

E-mail: mustafareyhan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:13/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 26/02/2019

Introduction

The cochlear implantation (CI) system is a safe and effective method that is successfully applied all over the world for the rehabilitation of adults and children, who have bilateral severe and profound sensorineural hearing loss (SNHL) and who do not benefit from amplification successfully (1,2). Although safe, in this surgical procedure, minor and major complications may occur associated with intraoperative and postoperative complications or used devices (3-18). The first articles describing the surgical complications associated with cochlear implantation were published by Cohen in 1991 and Hoffman in 1993 (3, 4). However, in the literature, the complication rates vary considerably, partly due to differences in the definition of complications and partly due to variables in the reporting of complications (3, 18). Increasing number of reports on this issue worldwide will contribute to the formation of consensus.

The main objective of this study was to analyze the minor and major complications associated with 216 consecutive cochlear implantation surgery and devices applied in children and adult's population between 2014 and 2018, and to compare these results with the data in the literature.

Material and Methods

In the Department of Otolaryngology at the tertiary University Hospital, between 2014 and 2018, a total of 191 patients (167 children and 24 adults) who were diagnosed with severe and profound sensorineural hearing loss and 216 consecutive cochlear implantations were retrospectively reviewed by a systematic database research. Permission was obtained from the local ethics committee of the university (02.08.2018 / 08-02). Procedures were performed in accordance with the Helsinki Declaration.

The study group included a total of 191 patients and 216 consecutive cochlear implantations with 167 pediatric cases (83 males (49.7%) and 84 females (50.3%)) at the time of implantation, with a mean age of 43.68 months (Range: 9 to 35 months) and 24 adults (12 males (50%) and 12 female (50%)) with a mean age of 34.75 years (Range: 35 to 65 years). Bilateral cochlear implantation was performed on 25 patients in a single session. In the children, 130 cases had prelingual hearing loss (77.9%), 37 cases had postlingual hearing loss (22.1%), and adults had 100% postlingual hearing loss. The mean follow-up duration between surgery and file review for both adult and pediatric groups was 27 months. Clinical and demographic features are presented in Table 1.

Preoperatively, meningococcal and haemophilus influenza vaccines were administered to all cases. Postauricular minimal incision, mastoidectomy, posterior tympanotomy

and round window approach were performed in the surgery. Posterior tympanotomy could not be performed in two cases and the electrodes were inserted through transcanal-mastoid cavity.

Complication definition

Complications in cochlear implantation application can be defined as the development of any pathological event in the intraoperative and postoperative period, without the time limit, whether directly related to surgical technique or cochlear implantation system (10). Complications can be classified as minor or major complications.

1- Minor complications: Complications that can lead to prolongation of hospitalization time or post-operative outpatient treatment and that can be treated spontaneously or by simple medical treatment or by small surgical procedures are defined as minor complications. These are the complications such as transient peripheral facial nerve paralysis, facial stimulation, chorda tympani nerve trauma, external ear canal posterior wall damage, tympanic membrane trauma, tinnitus, vertigo, scalp hematoma, seroma, minor skin infections etc. which are treatable often with minimal conservative methods without referring to surgery (6, 11).

2- Major complications: Complications leading to a serious medical conditions such as meningitis and mastoiditis; complications requiring additional major surgical interventions such as large scalp necrosis, cholesteatoma, retraction pocket, permanent tympanic membrane perforation; complications that may cause permanent disorders such as permanent facial paralysis; and complications such as device malfunctioning and electrode shifting leading to permanent implant dysfunction can be defined as major complications (6, 11).

We classified the complications in this study as; 1- Intraoperative: complications occurring during surgery and within 24 hours after surgery, 1.a-minor and 1.b-major. 2- Early postoperative: complications occurring 24 hours after the surgery and within 1 week, 2.a-minor and 2.b-major. 3-Late postoperative: complications occurring after 1 week, 3.a-minor and 3.b-major.

In this study, we evaluated the complication rates according to ratio of the total number of implantations. As bilateral implantations and re-implantations could not be considered, we did not use the calculation based on the number of patients.

Statistical analysis

The collected data were analyzed using descriptive statistical studies with SPSS application for Windows-based systems.

Results

In the 216 implant series included in this study; a total of 18% (n = 39/216) complications were detected in children out of which 15.7% (n = 34/216) were minor complications and 2.3% (n = 5/216) were major complications, and a total of 1.4% (n = 3/216) complications were detected in adult patients which included 1.4% (n = 3/216) minor complications and 0.0% (n = 0 cases) major complications. In this series, the total complication rate was 19.4%

(n = 42/216) out of which 17.1% (n = 37/216) were minor complications and 2.3% (n = 5/216) were major complications. All complications are shown in Table 2.

In the examinations of preoperative computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI); cases with dilated cochlear aqueduct, internal ear anomaly such as Mondini malformation and cochlear ossification were evaluated as high complication risk expected cases such as perilymphatic gusher, abnormal anatomical localization and electrode insertion problems.

Table 1: Demographic characteristics of the patients implanted between 2014 and 2018.

Variables	Children (n:192)	Adults (n:24)
Age	43.68 months	34.75 years
Gender(Male/Female)	83/84	12/12
Type of hearing loss		
Prelingual	130	0
Perilingual	0	0
Postlingual	37	24
Side implanted(Right/Left)	87/80	13/11
Type of implantation(Unilateral/bilateral)	167/25	24/0

Table 2. Complications in 216 consecutive cochlear implantations.

Complication occurrence	Intraoperative (n= 7)				Early postoperative(n= 30)				Late postoperative (n = 5)			
	Minor(n=7)		Major(n=0)		Minor(n=25)		Major(n=5)		Minor(n=5)		Major(n=0)	
Complication degree	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A	P	A
Pediatric (n = 192) (P)												
Adults (n = 24) (A)												
Wound infection					2		2					
Wound swelling/seroma					12							
Bleeding/haematoma/oedema	1								1			
Tympanic membrane/annulus injury	1											
Meatus posterior wall injury	2											
Vertigo/dizziness					4	2						
AOM									3			
Mastoiditis							2					
Tinnitus						1						
Transient facial palsy					2							
Facial stimulation									1			
Transient chorda tympani syndrome					1							
Perilymph leakage	3				1							
Electrode wrong poz.							1					

Complications

1- Intraoperative complications:

1.a-Minor complications

Severe gusher (1.8%, n = 4/216) was detected intraoperatively in 4 children with internal ear anomalies. In two of these cases, besides severe gusher, the abnormal high

course of the facial nerve was also noticed. Posterior tympanotomy could not be performed in these cases and the electrode was inserted through the external ear canal and no problems were encountered in the postoperative period.

In one pediatric patient with inner ear anomaly, sigmoid

sinus-based bleeding in the anterior region was detected (0.4%, n = 1/216). Iatrogenic tympanic membrane perforation was detected in one pediatric case without annulus injury (0.4%, n = 1/216). In two pediatric cases, trauma was detected in the posterior wall of the external ear canal depending on its type during the posterior tympanotomy procedure (0.8%, n = 2/216).

1.b-Major complications

In our series, an incorrect placement of the electrode was found in 1 pediatric case (0.4%, n = 1/216). In one case with incomplete partition type III (IP-III), a shift to internal acoustic canal was detected and the implant was removed. Severe vertigo was detected in pediatric patient with incomplete partition type III (IP-III).

2-Early postoperative complications:

2.a-Minor complications

In the early postoperative period, 12 pediatric cases had surgical wound edema due to seroma (5.5%, n = 12/216). Skin flap-related mild wound infection was found in 2 cases (0.8%, n = 2/216). Vertigo was detected in 4 pediatric and in 2 adult cases (2.7%, n = 6/216). Tinnitus was detected in 1 adult case (0.4%, n = 1/216). In 2 pediatric cases, transient facial nerve paralysis was detected on the 7th day in postoperative period (0.8%, n = 2/216). Taste disorder was reported in 1 pediatric case (0.4%, n = 1/216).

The rate of severe pain was very low in the cases. Mild to moderate pain was easily taken under control using pain-killers.

2.b-Major complications

Ipsilateral infectious complications of the implant were observed in two pediatric cases with mastoiditis. In these cases, necrosis and opening were detected in the skin flap and the incision line. The implant was removed in both cases.

3- Late postoperative complications:

3.a-Minor complications

In the first 2 months after implantation, 3 cases of acute suppurative otitis media (AOM) were found which are infectious complications (1.3%, n = 3/216). In 1 case, hematoma was detected 2 years after the surgery due to trauma to the head (0.4%, n = 1/216).

3.b- Major complications

During the follow-up period, no device malfunction and other major complications resulted in permanent implant dysfunction in any of the cases.

Discussion

With the extension of indications and successful outcomes, the cochlear implantation system has become a surgical procedure in many centers around the world. The increasing use of this technology has made its complications interesting too. The total complication rates have decreased to 9% in recent years which were reported to

be around 39% in the first publications (3, 4, 10, 11). The spread of cochlear implantation surgery training programs and the ease of access to information have made positive contributions to the learning curve time. In addition, innovations in implant technologies and advances in surgical techniques have been effective in reducing the rate of complications (10, 11). Despite all these positive developments, complications related to surgical procedures and the devices can be seen. In cochlear implantation procedure, which brings heavy burdens to countries' health economics, the addition of complications further increases this burden. Although the incidence of complication in cochlear implantation applications is low, they should be recognized and treated quickly.

One of the first articles to describe complications in cochlear implantation applications was published by Cohen in 1991 (3). In a series consisting of 459 cases, complications were reported in 55 cases (11.8%). The most frequently reported complications were; skin flap necrosis, wound infections, incorrect electrode placement responsible for abnormal nerve stimulation, and transient facial nerve paralysis. In 1993, Hoffman reported the rate of major complications as 7.4% and total complication rate as 12.2% in 4969 implant series (4). In the literature; the rate of complications in different studies are reported as minor complications with 11.8-18% and major complications with 3.2-8% (8, 11-13). Similar results were obtained in our series with minor complications with 17.1% and major complications with 2.3%. It was found that as the learning curve time progressed, the complication rates decreased.

Especially in patients with inner ear anomalies, perilymphatic leakage (gusher) is likely to be seen. Perilymphatic leakage, which is reported to be 1- 2.2% in the literature, was found to be 1.8% in 4 pediatric cases in our series (5, 8, 14). Perilymphatic leakage was stopped intraoperatively, in 3 cases without any problems with fat tissue and muscle tissue. In one patient, postoperative continued until the 12th day. A complete recovery was achieved, without a need for lumbar drainage, with conservative measures such as prophylaxis with high dose antibiotics and head elevation. No gusher was found in any of the patients whose CT and MRI examinations were normal. Specifically designed devices for patients with a high probability of perilymphatic leakage in new implant technologies, make it easier for surgeons to solve this problem.

While skeletonizing anterior sigmoid sinus with bipolar cautery in a pediatric patient with an inner ear anomaly, bleeding was observed. Bleeding was stopped with pressure and no postoperative problems occurred. Bleeding between 0.4% and 1.1% has been reported in the literature (7, 8). In cochlear implant application, coagulation disorder and insufficient bleeding control are the most

important causes of hematoma.

Iatrogenic tympanic membrane perforation was detected in one pediatric case without annulus injury. This rate is reported to be 2.6% in the literature (17). No problem was observed in the case that was repaired with temporal muscle fascia intraoperatively, in the postoperative period. No tympanic membrane perforation, adhesion, retraction pouch and cholesteatoma which require additional surgical intervention, were detected in the outpatient follow-up. In two pediatric cases, trauma was detected in the posterior wall of the external ear canal during the posterior tympanotomy procedure (0.8%- 2/216). This rate is reported as 2.6% in the literature [17]. This fenestration was repaired with bone cement. In these cases, granulation tissue and cholesteatoma did not develop at postoperative follow-up.

The most commonly seen complication in our study group was related to skin flap; edema of the wound area caused by seroma. All patients were treated successfully with conservative methods using pressure dressing and intravenous antibiotics and did not lead to implant loss. No hematoma was detected in any patient in early period. In one case, hematoma occurred 2 years after surgery due to trauma to the head. The patient was treated completely with antibiotic, aspiration and pressure dressings. There was no loss of function related to implant. The complication rate associated with the flap reported in the literature varies between 0.06% and 10% (11, 13). During surgery, damage to the periosteum in periosteal elevation and inability to repair it during the closure phase may cause edema in the wound area. As the learning curve time progresses, performing periosteal elevation carefully, decreases this complication.

One of the most commonly seen groups of postoperative complications is infections. In various studies reported in the literature, total infection rates vary from 1.7% to 16.6%, depending on the type of infections included such as skin infections, meningitis, labyrinthitis, acute otitis media and mastoiditis (7, 8, 10). In our series, local skin infection was seen in 2 children. These cases were treated without any problems with systemic antibiotic treatment and repeated wound dressings. There wasn't any improvement in two cases despite surgical revision and medical care. In these patients; necrosis, mastoiditis and middle ear infection occurred in the flap. These patients underwent myringotomy and intravenous antibiotic treatment in the hospital. Bacteriological examination revealed methicillin-sensitive *S. aureus* in one case. In these cases, necrosis occurred in the skin flap and there was an opening in the incision line and the implant was removed. The development of acute suppurative otitis media, serous otitis media or mastoiditis tables is important as it may cause serious conditions such as implant extrusion, implant failure or meningitis. In 3 patients, acute suppurative

otitis media developed at the postoperative 2nd and 3rd months. 2 patients were hospitalized, and were completely healed by the 3rd generation cephalosporin parenteral mg / kg treatment. These 3 cases were completely healed without any need for myringotomy and culture. None of these AOM cases were complicated by meningitis. After implant, ipsilateral localized otitis media have been shown in 50% of meningitis cases related to implant (10, 11). In our series, no cases of meningitis were found, and the incidence is also quite low in the literature (8-10). As the learning curve time progressed, making the incision small reduced the rate of skin complications.

Complications related to facial nerve are a rare but rather annoying complication of cochlear implant surgery. It should be kept in mind that the facial nerve may follow an abnormal course especially in patients who have internal and middle ear anomalies. The incidence of transient peripheral facial nerve paralysis after cochlear implant surgery, has been reported as 0.4% to 0.71% in the literature (5, 15, 16). In our series too, two patients had late facial paralysis. A combined steroid was administered with antiviral drugs, and the entire facial nerve functions returned to normal. As the learning curve time progresses, the frequency of complications associated with the facial nerve decreases.

In pediatric cases of this study, vestibular complications and tinnitus rates were lower than adult cases. These low rates can be attributed to the difficulty of children in expressing their complaints and the difficulty of the health care team to examine these symptoms. However, the results should be interpreted carefully, as these complications are probably ignored in the child population. Vestibular complications developed in 4 pediatric cases and 2 adult cases. The rate in the literature is reported as 2.4% (7). Vestibular complications may occur more frequently in the adult age group, and this may be associated with some causes such as loss of perilymph, aging of vestibular organs and decreased blood flow. Tinnitus was detected in 1 adult case. And the rate in literature is approximately 0.8% (7).

Transient chorda tympani syndrome was detected in one child. During the follow-up period, it was found that the electrodes recovered spontaneously without the need for deactivation. The rates of transient chorda tympani syndrome have been reported as 5.7% to 30.8% in the literature (17). In our series, no permanent chorda tympani syndrome was detected in any of the cases. None of the cases had any cut or damage on the chorda tympani nerve. In the literature, the rate of persistent chorda tympani syndrome has been reported to be around 1.6% (17).

Facial nerve stimulation was detected in one case. This condition, which could cause significant discomfort by limiting the use of the implant, was solved by disabling the

relevant electrodes. In the literature, the rate of facial nerve stimulation is reported to be between 1% and 14.9% (18).

In our series, electrode was found to be incorrectly placed in one case. In one case with incomplete partition type III (IP-III), the shift to internal acoustic canal was detected and the implant was removed. Severe vertigo developed in the patient with incomplete partition type III (IP-III). Following removal of the device, vertigo completely disappeared in this patient. The disruption of the internal part associated with the cochlear implant dysfunction is the most common cause for reimplantation. Kandogan T et al. (5) reported a rate of 9.69% and Venail et al. (10) reported a 7.2% rate of complications due to a technological problem affecting the implant. In this study, no implant failure was detected in any case in the series due to disruption of the internal part.

Meningitis, persistent eardrum perforation, persistent peripheral facial paralysis, tympanic retraction pocket and cholesteatoma, excessive / continuous bleeding, electrode insertion problems and electrode damage, dural trauma and death related to implantation were not detected in any case in our series.

There are some points that limit this study. A retrospective file review may not necessarily be accurate due to the fact that not all the complications after surgery are routinely recorded and assessed in the outpatient follow-up. While major complications are recorded more consistently, minor complications can generally be underestimated by both patients and the medical team. This is a possible limitation in our study.

Conclusion

The cochlear implantation system is a safe surgical technique that is effective in the rehabilitation of bilateral advanced and very advanced sensorineural hearing loss and can prevent complications if the risk factors are examined carefully. Generally, in all complication groups the complication rates decrease as the learning curve time progresses. This study confirms this information with 17.1% minor complication rate and 2.3% major complication rate and 19.4% total complication rate. The examination of the complication rates occurring in different centers improves the attention to be given to surgery and the surgeon's learning curve.

References

1. Balkany TJ, Hodges AV, Eshraghi AA, Butts S, Bricker K, Lingvay J et al. Cochlear implants in children- A Review. *Acta Otolaryngol.* 2002;122(4):356-62.
2. Çelik M, Karatas E, Kanlıkama M. Outcomes of cochlear implantation in children with and without inner ear malformations. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):380-84.
3. Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery in adults and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(9

- Pt 1):708-11.
4. Hoffman RA, Cohen NL. Complications of cochlear implant surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;166:420-2.
5. Kandogan T, Levent O, Gurok G. Complications of paediatric cochlear implantation: Experience in Izmir. *J Laryngol Otol.* 2005;119(8):606-10.
6. Hansen S, Anthonsen K, Stangerup SE, Jensen JH, Thomsen J, Cayé-Thomasen P. Unexpected findings and surgical complications in 505 consecutive cochlear implantations: a proposal for reporting consensus. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(5):540-9.
7. Lima Júnior LRP, Rodrigues Júnior FA, Calhau CMDF, Calhau ACDF, Palhano CTP. Postoperative complications in implanted patients in the Cochlear Implant Program of Rio Grande do Norte - Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(4):517-21.
8. Brito R, Monteiro TA, Leal AF, Tsuji RK, Pinna MH, Bento RF. Surgical complications in 550 consecutive cochlear implantation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):80-5.
9. Catti T, Olgun Y, Celik C, Gur H, Bayrak F, Olgun L. Swelling around the implant body: a late complication of cochlear implantation. How to deal? *Cochlear Implants Int.* 2015;16(1):47-50.
10. Venail F, Sicard M, Piron JP, Levi A, Artieres F, Uziel A et al. Reliability and complications of 500 consecutive cochlear implantations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(12):1276-81.
11. Bhatia K, Gibbin KP, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Surgical complications and their management in a series of 300 consecutive pediatric cochlear implantations. *Otol Neurotol.* 2004;25(5):730-9
12. Farinetti A, Ben Gharbia D, Mancini J, Roman S, Nicollas R, Triglia JM. Cochlear implant complications in 403 patients: comparative study of adults and children and review of the literature. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(3):177-82.
13. Qin F, Li W, Qiu J, Zhang L, Zhong M. After cochlear implantation: Complications related to flap around implants. *J Otol.* 2016;11:198-201.
14. Wootten CT, Backous DD, Haynes DS. Management of cerebrospinal fluid leakage from cochleostomy during cochlear implant surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(11):2055-9.
15. Mosnier I, Ambert-Dahan E, Smadja M, Ferrary E, Bouccara D, Bozorg-Grayeli A et al. Performances and complications of cochlear implant in 134 adult patients implanted since 1990. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006;123(2):71-8.
16. Fayad JN, Wanna GB, Micheletto JN, Parisier SC. Facial nerve paralysis following cochlear implant surgery. *Laryngoscope.* 2003;113(8):1344-6.
17. Jeppesen J, Faber CE. Surgical complications following cochlear implantation in adults based on a proposed reporting consensus. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(10):1012-21.
18. Pires JS, Melo AS, Caiado R, Martins JH, Moura JE, Silva LF. Facial nerve stimulation after cochlear implantation: Our experience in 448 adult patients. *Cochlear Implants Int.* 2018;19(4):193-7.

Are current criteria eligible for active surveillance in patients with localized prostate cancer?

Lokalize prostat kanserli hastalarda aktif kriterler mevcut kriterler uygun mu?

Sacit Nuri Gorgel¹, Yigit Akin¹, Osman Kose¹, Yuksel Yilmaz¹, Esra Meltem Koc², Serkan Ozcan¹, Enis Mert Yorulmaz¹

¹ Department of Urology, Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Izmir

² Department of Family Medicine, Izmir Katip Celebi University School of Medicine, Izmir

Abstract

Background: We aimed to determine the parameters on the Gleason scoring system to upgrade in patients with the low-risk prostate cancer (PCa) that were suitable for active surveillance (AS).

Methods: We retrospectively analyzed medical records of 153 patients who underwent radical prostatectomy because of PCa between 2007 and 2017. Potential predictors of upgrading were evaluated between the biopsy and surgical Gleason score. All patients had clinical low-risk PCa according to D'Amico risk classification. Demographic and clinical parameters including age, body mass index (BMI), Prostate Specific Antigen density (PSAD), and smoking status were evaluated. We examined the effects of recorded parameters on the Gleason scoring system to upgrade. All pathology materials were evaluated by an experienced pathology clinic. Significant p was accepted as p<0.05.

Results: Median follow-up period was 113,4 months (range, 1-144 months). Mean age was 62.9± 6.07 years. Causes to upgrade in Gleason grading system were BMI≥30, PSA density≥0.15, to be an active smoker, and age≥ 65 years in Kaplan-Meier and log-rank tests analyses, respectively (all p<0.05). Univariate analyses showed that Age, BMI, PSA density≥0.15 and active smoker statuses were statistically significant prognostic factors (respectively; p:0.007, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Conclusion: Current Criteria for AS could not be useful for all PCa low-risk PCa patients. AS does not seem to be appropriate for PCa patients with Elevated BMI.

Keywords: Active surveillance, Body mass index, Gleason score, Prostate cancer

Öz.

Amaç: Gleason skorlama sistemindeki parametreleri, aktif süveyansa (AS) uygun düşük riskli prostat kanserli hastalarda (PCa) belirlemeyi hedefledik.

Materyal ve Metod: 2007-2017 yılları arasında PCa nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 153 hastanın tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik. Biyopsi ile cerrahi Gleason skoru arasında potansiyel yükselme öngören parametreler değerlendirildi. Tüm hastalarda D'Amico risk sınıflamasına göre düşük riskli klinik PCa vardı. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), Prostat Spesifik Antijen yoğunluğu (PSAD) ve sigara içme durumu gibi demografik ve klinik parametreler değerlendirildi. Kaydedilen parametrelerin, yükseltme için Gleason skorlama sistemi üzerindeki etkilerini inceledik. Tüm patoloji materyalleri deneyimli bir patoloji kliniği tarafından değerlendirildi. Anlamlı p, p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Ortanca takip süresi 113,4 ay (1-144 ay) idi. Ortalama yaş 62.9 ± 6.07 idi. Gleason derecelendirme sisteminde yükselme nedenleri aktif sigara içicisi olmak için BMI≥30, PSA yoğunluğu .1.15, Kaplan-Meier ve log-rank testleri analizlerinde sırasıyla 65 yıl (hepsi p <0.05) idi. Tek değişkenli analizler Yaş, VKİ, PSA yoğunluğu >0.15 ve aktif sigara tiryakisi durumlarının istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktörler olduğunu gösterdi (sırasıyla; p:0.007, p <0.001, p <0.001, p <0.001).

Sonuç: Mevcut Kriterler, PCa düşük riskli PCa hastalarının tümü için yararlı olamamıştır. AS, VKİ yükselmiş olan PCa hastaları için uygun görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: Aktif izlem, Gleason skoru, Prostat kanseri, Vücut kitle indeksi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yigit Akin

Department of Urology, Izmir Katip Celebi University School of Medicine, 35620, Izmir, Turkey

Tel: +90 232 3293535

Fax: +90 232 3860808

E-mail: yigitakin@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 30/01/2019

Kabul tarihi / Accepted: 19/02/2019

Bu yazı 26-29 Ekim 2019 tarihinde Kıbrıs'ta düzenlenen 27. Ulusal üroloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Introduction

Prostate cancer (PCa) accounts for nearly 30% of all diagnosed male cancers and the second leading cause of cancer death among men (1). PCa has become more common after prostate specific antigen (PSA) screening; low-risk localized PCa has also increased. Consequently, treatment of this disease has changed significantly (2). Patient with localized PCa has been treated by not only with surgery, but also by external beam radiation. Active surveillance (AS) is eligible and can be another option for this patient population (3).

However, PCa treatment is determined by risk classification at the first level, all interventional treatment options can decrease quality of life of patients (4). In the case of low risk PCa, over diagnosing may be one of three major concerns for clinicians (5).

The AS can give up-and-coming results for low risk PCa patients. Thus, AS can provide to continue good quality of life without any functional disabilities (erectile dysfunction, urinary incontinence). Additionally, the AS patients would not experience complications of radical surgery and / or other complications associated with radical surgery and/or radiation. (6). However, this might lead to misdiagnose an aggressive PCa. This might lead to delay treatment. D'Amico risk classification (7) and Epstein criteria (8) are the most used criteria for selecting PCa patients for AS.

It is a well-known truth that there cannot be concordance between the prostate biopsy Gleason score (GS) and the radical prostatectomy's report. The GS progress can be at 30% of the patients, however 63% had the same GS after prostatectomy (9). There is lack of study on this issue by making criticism of current criteria for AS in PCa patients. In this study, we aimed to determine the parameters on Gleason scoring system to upgrade in patients with low risk localized PCa that were suitable for AS. Additionally, we determined which criteria are not eligible for AS for patients with PCa.

Material and Methods

We researched the clinicopathological data of 560 patients with PCa that underwent radical prostatectomy between 2007 and 2017. One hundred fifty three patients with low risk PCa were suitable for AS underwent radical prostatectomy were included. All clinical, imaging, pathological and laboratory tests were collected through the patients' medical records from urology department and the electronic database of the hospital.

The ethical committee of Izmir Katip Celebi University approved the study as numbered "170" and signed consents forms were obtained from all patients. The exclusion criteria were irregular follow-up, to get radiation to pelvis, to have other cancer, previous transurethral resec-

tion of prostate.

Preoperative patient age, prostate specific antigen (PSA) level, PSA density (PSAD), body mass index (BMI), smoking status, biopsy and surgical Gleason score and follow up time data were noted on Microsoft Excel sheets. Effective parameters on Gleason score upgrading were evaluated. Clinical risk evaluation made according to D'Amico risk classification. We only examined low risk patients as PSA<10 ng/mL, biopsy Gleason score ≤6, ≤2 positive biopsies, minimal biopsy core involvement (≤50% cancer per biopsy) (10,11). We made analyses to determine whether there was upgrading in pathology specimen of low risk PCa patients. In case of biochemical recurrence, patients referred to prostate biopsy again.

The analyses were performed using SPSS version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL) software. Continuous variables were presented as mean±standard deviation and range. Categorical data were presented in percentages. Statistical significant p was p<0.05.

Results

Median follow-up period was 113.4 months (1-144 months). There was 560 patients in our database, however 153 patients with low risk PCa were suitable for AS that were included to the study. The mean age was 62.9±6.07 years. The mean body mass index (BMI) was 25.75 ± 4.41 kg /m², PSA level was 6.49 ± 1.9; preoperative PSAD was 0.13 ± 0.06 ng/ml².

The clinic and demographic features of patients with/without Gleason upgrading is presented in Table 1. According to Kaplan-Meier analyses and log-rank test BMI ≥30, PSA density≥0.15, active smokers, and age≥65 years showed GS upgrading (respectively p<0.001, p<0.001, p<0.001 and p=0.019) (Figure 1.).

Table 2 shows the results of univariate analyses for independent predictors of GS upgrading. Age, BMI, PSA density≥0,15 and active smoker status were statistically significant prognostic factors for upgrading (respectively; p:0.007, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Discussion

It is supposed that patients with low-risk PCa would not become clinically symptomatic within their lifetime without progressing (12). Nowadays, AS is one of the treatment options for low-risk PCa (13). Several standards were used to assess the utility of AS (14-16). There is no consensus around the appropriate conduct of AS and differences may exist between strictly controlled cohorts and real life clinical practice (17). In this study, we investigated the effect of patient related features such as age, body mass index, PSAD and smoking status on GS upgrading.

Table 1. Characteristics of patients with and without an upgrade for Gleason score.

Characteristics	Total	Upgrade	No upgrade	P value
Age (n(%))				
Age<65	87(56.9)	14(9.1)	73(47.8)	0.013 ^a
Age>65	66(43.1)	22(14.3)	44(28.8)	
Age (years)				
Median/Min-Max	63/45-78	66/51-78	63/45-76	0.064 ^b
BMI (n(%))				
BMI<30	120(78.4)	5(3.3)	115(75.1)	<0.001 ^a
BMI≥30	33(21.6)	31(20.3)	2(1.3)	
BMI (kg/m²)				
Median/Min-Max	24/19-36	33/26-36	23/19-32	<0.001 ^b
Smoking (n(%))				
Non-smoker	103(67.5)	7(4.5)	96(63)	<0.001 ^b
Active smoker	50(32.5)	30(19.5)	20(13)	
PSA (ng/mL)				
Median/Min-Max	6.12/2.99-9.91	6.8/4-9.9	6/2.99-9.91	0.251 ^b
PSA density				
Median/Min-Max	0.12/0.04-0.39	0.18/0.09-0.39	0.11/0.04-0.25	<0.001 ^b
Prostate volume				
Median/Min-Max	52/19-103	35.5/20-93	56/19-103	<0.001 ^b

^a χ^2 test.^b Mann-Whitney U test.

Abbreviations: BMI: Body mass index, PSA: Prostate specific antigen

The PCa incidence strongly increases with age. Furthermore, that rate increases at between 70–74 years (18). The PCa grows slowly. In addition, autopsy series showed that men would have PCa in the case of living more than 100 years (19). Additionally, high-risk PCa is more common in elderly patients and lower overall and cancer-specific survival (20,21). In our study, patients aged 65 years or older had significantly GS upgrading. Therefore, young patients seem to be more suitable for AS.

The body mass index is a convenient and reliable indicator of obesity (22,23). It is categorized BMI as obese when ≥ 30.0 . The World Health Organization pointed the association between cancer and obesity (24). Peng et al. reported increased cancer-specific mortality in obese with various cancer types, such as cancers of the liver, pancreas, prostate, breast, etc. (25). A recent study showed a modest increase in PCa risk at a rate ratio (RR) of 1.05, 95% confidence interval (CI) 1.01-1.08, with increase of every 5 BMI unit (26). Some metabolic changes observed in obese patients, like increased insulin level, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and leptin might lead

to progress PCa (26). In patients with low-risk PCa under AS, obesity has been associated with a 50% increased risk of pathological progression (27). In the current study, we showed that increased BMI is an important factor for GS upgrading. In the majority of patients with BMI ≥ 30 had GS upgrading. Thus, this patient population is not suitable for AS.

Klotz reported low prostate volume and more specifically high PSAD were predictors of risk progression, pointing possibility of undetected aggressive PCa (6). The PSAD can be strongly related with cancer progression in low-risk patients on AS. Moreover, if the PSAD is used with radiological imaging (PI-RADS) score, these could detect accurately more details (28). Jin et al. emphasized impact of PSAD as the strong predictor of GS progress patients with GS 6 disease (29). However, the debate is still continuing for the cut-off value. Similarly, PSAD is also one of the important parameters for PCa active surveillance. Increased PSAD should be considered for disease progression.

Table 2. Independent predictors of upgrading (univariate regression)

Characteristics	p Value
Age (years)	0.007*
BMI (kg/m ²)	<0.001*
Smoking (Non-smoker vs active smoker)	<0.001*
PSA density (<0.15 vs ≥0.15)	<0.001*

Abbreviations: BMI: Body mass index, PSA: Prostate specific antigen

Smoking status is estimated to cause some some malignancies; however smoking has not been noted the risk factor for PCa. Besides, Grasgruber et al. swowed a statistically important increase in PCa risk for heavy

smokers. In view of this, smoking can be strongly associated with PCa mortality and greater risk of dying from smoker PCa patients than non-smokers (30). It is supposed that that smoking might help to develop more aggressive, hormone-sensitive tumours affecting carcinogens. Thus, there might be an association between smoking and PCa, patients who are active smoker had GS upgrading in the present study.

The multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) are mostly used for the diagnosis and staging of PCa nowadays (28). However, there are no strict rules for the use of mpMRI for the selection of clinically suitable patients. Furthermore, the mpMRI and MRI-guided fusion biopsies could provide high sensitivity and specificity specifically for determining unidentified significant prostate cancer. Looking into the future, mpMRI appears to play an critical role in the AS protocol and preventing unnecessary prostate biopsies.

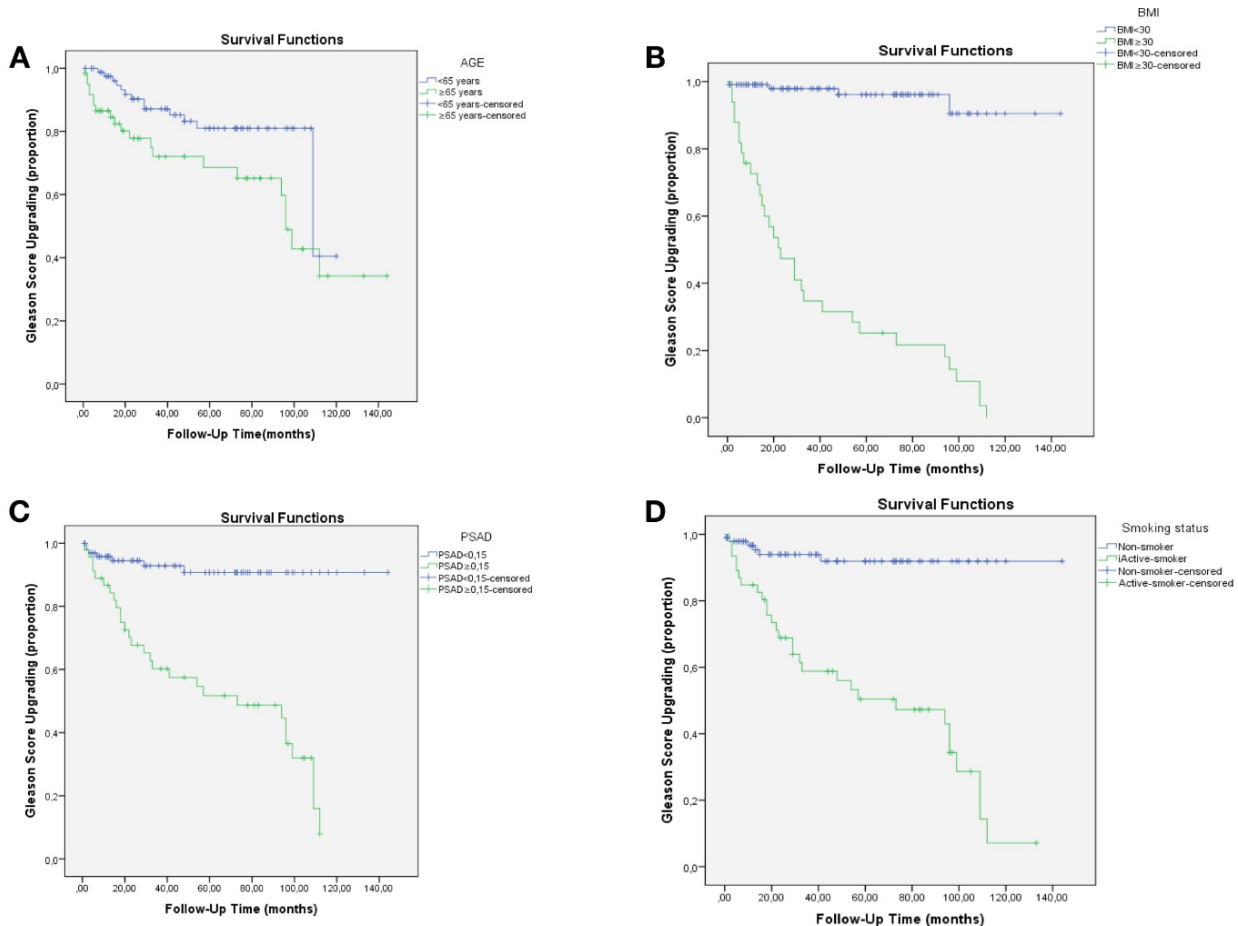


Figure 1. Kaplan-Meier analyses and log-rank tests of Gleason Scoring update; A. Age ≥65 years, B. BMI ≥30, C. Prostate Specific Antigen Density (PSAD) ≥0.15, D. Being active smoker.

Overview of all these, higher BMI might not suitable for AS. Our findings are parallel to them. Not only BMI but also age, PSAD, and, smoking status might lead

progression worse in obese patients.

We have some limitations. The first one is the retrospective pattern of the study. Second one is low

numbers of PCa patients with low risk. Therefore multi-centred, prospective studies are still needed with higher patient population. Molecular studies were not performed in the present study. However, molecular markers can open another era in AS. Finally, we just focused on “which criteria are not eligible for AS for patients with PCa”. Biochemical recurrence, also follow up can be topic of future study.

The goal of the present study showed us that if low risk PCa patient's BMI is higher than 30, the patient is not suitable for AS. Higher BMI is a risk of high risk PCa as well as a criterion to be considered for AS. Thus, we strongly think that clinicians should consider additional risk factors such as BMI, PSAD, and smoking status for AS in low risk PCa.

Conclusion

The current criteria for AS could not be suitable for all low risk PCa. Elevated BMI could be an independent prognostic factor to upgrade in Gleason scoring system. The AS does not seem to be appropriate for obese patients according to current criteria and the primary approach in these patients should be definitive treatment. Future randomized studies with large samples can help to enlarge results of the present study. In addition to the previously defined active surveillance criteria, if patient related factors and radiological evaluation are considered, more proper patient selection can be made.

References

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7–30.
- Mahal BA, Cooperberg MR, Aizer AA, Ziehr DR, Hyatt AS, Choueiri TK, et al. Who bears the greatest burden of aggressive treatment of indolent prostate cancer? *Am J Med.* 2015; 128(6): 609-616.
- Punnen S, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, Cooperberg MR. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol.* 2015; 68(4): 600-608.
- Lehto US, Tenhola H, Taari K, Aromaa A. Patients' perceptions of the negative effects following different prostate cancer treatments and the impact on psychological well-being: a nationwide survey. *Br J Cancer.* 2017; 116(7): 864-873.
- Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014; 65(6): 1046-1055.
- Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2015; 16(4):24.
- Gözen AS, Akin Y, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of laparoscopic radical prostatectomy on clinical T3 prostate cancer: experience of a single centre with long-term follow-up. *BJU Int.* 2015; 116(1): 102-108.
- Xu N, Wu YP, Li XD, Lin MY, Zheng QS, Chen SH et al. Risk of upgrading from prostate biopsy to radical prostatectomy pathology: Is magnetic resonance imaging-guided biopsy more accurate? *J Cancer.* 2018; 9(19): 3634-3639.
- Khoddami M, Khademi Y, Kazemi Aghdam M, Soltanghorae H. Correlation between Gleason Scores in Needle Biopsy and Corresponding Radical Prostatectomy Specimens: A Twelve-Year Review. *Iran J Pathol.* 2016; 11(2): 120-126.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2): 244-252.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017; 71(4): 618-629.
- Kurreck A, Vandergrift LA, Fuss TL, Habel P, Agar NYR, Cheng LL. Prostate cancer diagnosis and characterization with mass spectrometry imaging. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21(3): 297-305.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate cancer, version 2. 2017 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf). Accessed at December.21.2018
- da Silva V, Cagiannos I, Lavallée LT, Mallick R, Witiuk K, Cnossen S et al. An assessment of Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) criteria for active surveillance of clinically low-risk prostate cancer patients. *Can Urol Assoc. J* 2017; 11(8): 238-243.
- Park JW, Koh DH, Jang WS, Cho KS, Ham WS, Rha KH et al. Predictors of adverse pathologic features after radical prostatectomy in low-risk prostate cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 545.
- Bosco C, Cozzi G, Kinsella J, Bianchi R, Acher P, Challacombe B et al. Confirmatory biopsy for the assessment of prostate cancer in men considering active surveillance: reference centre experience. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 633.
- Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al; Movember GAP 3 consortium. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol.* 2016; 13(3): 151-167.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) of the National Cancer Institute. Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Bethesda, MD: SEER, National Cancer Institute; nd. (www.seer.cancer.gov/faststats). Accessed December 21, 2018.
- Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, Soleymani A, Tardeh Z. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19(6): 1431-1437.
- Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy in men aged > or = 70 years: Effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int.* 2008; 101(5): 541–546.
- Ketchandji M, Kuo YF, Shahinian VB, Goodwin JS. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(1): 24-30.
- Wallner LP, Slezak JM, Loo RK, Bastani R, Jacobsen SJ. Ten-Year Trends in Preventive Service Use Before and After Prostate Cancer Diagnosis: A Comparison with Noncancer Controls. *Perm J.* 2017; 21.
- Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2015; (219): 1-8.

24. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. IARC, WHO, 2014, p.IX-X.
25. Peng XF, Meng XY, Wei C, Xing ZH, Huang JB, Fang ZF et al. The association between metabolic syndrome and bladder cancer susceptibility and prognosis: an updated comprehensive evidence synthesis of 95 observational studies involving 97,795,299 subjects. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 6263-6274.
26. Lavalette C, Trétarre B, Rebillard X, Lamy PJ, Cénée S, Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget.* 2018; 9(77): 34485-34494.
27. Bhindi B, Kulkarni GS, Finelli A, Alibhai SM, Hamilton RJ, Toi A, et al. Obesity is associated with risk of progression for low-risk prostate cancers managed expectantly. *Eur Urol.* 2014; 66(5): 841-848
28. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int.* 2017; 119(2): 225–233.
29. Jin BS, Kang SH, Kim DY, Oh HG, Kim CI, Moon GH, et al. Pathological upgrading in prostate cancer patients eligible for active surveillance: Does prostate-specific antigen density matter? *Korean J Urol.* 2015; 56(9): 624-629.
30. Grasgruber P, Hrazdira E, Sebera M, Kalina T. Cancer Incidence in Europe: An Ecological Analysis of Nutritional and Other Environmental Factors. *Front Oncol.* 2018; 8: 151.

Genetik Durum Varlığı ile Konjenital Kalp Hastalıkları Birlikteliği: Cerrahi Sonuçlar Nasıl Etkilenir?

Congenital Heart Diseases in association with genetic abnormalities: How are the surgical results?

Okan Yıldız¹ , Erkut Öztürk² , Onur Şen¹ , Sertaç Haydin¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kalp Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada, konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen olgularda genetik durumların sıklığı ile genetik durumların mortalite ve morbidite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Kalp cerrahisi merkezimizde opere edilen olguların tıbbi verileri geriye dönük olarak dosya bilgilerine göre incelendi. Olgular, genetik test sonuçları veya fenotipe göre sendromik ve herhangi bir sendromu olmayan (nonsendromik) şeklinde iki ana kategoriye ayrıldı. Cerrahi sonuçları skorlama sistemleri ile değerlendirildi. Birincil sonlanım noktaları olarak mortalite (operasyondan sonra < 30 gün içinde) ve morbidite (>7 gün yoğun bakım yatışı) kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 1 Ocak 2013- 1 Ocak 2018 tarihleri arasında opere edilen 2330 olgu dahil edildi. Olguların median yaşı ve ağırlığı 6,5 ay (aralık 1 gün-18 yaş) ve 7,2 kg (1-80 kg) idi. %55'i (n=1285) erkek idi. Olguların %20'si <1 ay ve %58'i <1 yaş idi. Olguların %15'inde (n=344) tanımlanmış bir genetik sendrom [Down sendromu (n=207), Di George Sendromu (n=38) ve diğer genetik sendrom (n=99)] vardı. Total mortalite %6,9 (n=160)(2017 yılı %4) bulundu. Alt gruplarda mortalite ise nonsendromiklerde %6,6; Down sendromunda %7,2; Di George sendromunda %13,1, diğerlerinde %8 idi. Yalnızca Di George Sendromunda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.04). Total morbidite %26,2 (n=601) bulundu. Alt gruplarda morbidite ise nonsendromiklerde %25,6; Down sendromunda %26,1; Di George sendromunda %42,1, diğerlerinde %33,3 idi. Di George Sendromu ve diğer sendrom grubunda morbidite istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.02).

Sonuç: Sendrom varlığı uzun yoğun bakım yatışı gereksinimi nedeniyle morbiditeyi arttırmakta ancak mortalite oranlarını etkilememektedir. Bunda gelişmiş yoğun bakım koşullarının etkisi büyüktür. Genetik sendrom varlığına sahip konjenital kalp hastalarının uygun yönetimi nihai sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sendrom, konjenital Kalp hastalığı, Çocuk, Mortalite

Abstract

Background: The aim of the study was to evaluate the incidence of genetic abnormalities in operated congenital heart disease patients and the influence of underlying genetic issues on morbidity and mortality of these patients.

Methods: The medical records of the operated patients at our cardiac center were evaluated retrospectively. Patients were evaluated as syndromic or nonsyndromic (without any syndrome) according to their genetic test results or phenotypes. The surgical results were evaluated by scoring systems. The primary end points were accepted as mortality (in the first postoperative 30 days) and morbidity (>7 days of ICU monitorization).

Results: Total 2330 patients operated between 01.01.2013 and 01.01.2018 were included in the study. The median age and body weight were 6.5 months (range: 1 day-18 years) and 7.2 kg (1-80 kg) respectively. 55% were males (n=1285), 20% were <1 month old, 58% were <1 year of age.

A defined genetic syndrome was present in 15% (n=344) (Down syndrome (n=207), DiGeorge syndrome (n=38) and another genetic syndrome (n=99)). Overall mortality was 26.2% (n=601). Mortality in subgroups were 6.6% in nonsyndromics, 7.2% in Down syndrome, 13.1% in Di George Syndrome respectively. Mortality was found significantly high in only Di George syndrome (p=0.04). Overall morbidity was 26.2% (n=601). Subgroup morbidities was 25.6% in nonsyndromic patients, 26.1% in Down syndrome, 42.1% in DiGeorge Syndrome, 33.3% in other groups. Morbidity was significantly high in groups with Di George Syndrome and other syndromes groups (p=0.02).

Conclusion: The presence of a syndrome causes an increase in morbidity due to prolonged ICU duration but does not effect the mortality rates. The advanced ICU care has a great effect on that. The proper management of patients with congenital heart disease and associated genetic syndrome will help to improve the ultimate results

Keywords: Syndrome, congenital Heart Disease, Child, Mortality

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Okan YILDIZ

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Eğitim
Araştırma Hastanesi, İstasyon
Mahallesi İstanbul Caddesi
Bezirganbahçe Mevki 34303
Küçükçekmece- İstanbul

Tel: +90 212 692 20 00

Fax: +90 212 471 94 94

E-mail: okanyildiz27@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 21/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 08/03/2019

Giriş

Konjenital kalp hastalıkları(KKH) hem gelişmekte hem de gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu duruma KKH'nın çok çeşitli alt tiplerinin olmasının ve bu patolojilere göre yönetim ve tedavilerinde farklılıkların olması neden olmaktadır(1).

Çocuk kalp hastalıklarının geniş yelpazesi, hastaların ameliyat edilme yaşları, eşlik eden bir çok farklı patoloji nedeni ile ameliyat riskleri aynı değildir. Geçirilecek kalp ameliyatına ait risklerin ve zorluk derecelerinin belirlenmesinin saptanması için farklı risk skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1), Aristotle Basic Complexity Score (ABC), Aristotle Comprehensive Complexity Score (ACC), Thoracic Surgeons and European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality categories (STS-EACTS MC) sistemleri bu amaçla kullanılan en yaygın skorlama sistemleridir (2-4). Bu sistemlerden bazılarında genetik sendrom varlığının sonuçlar üzerine etkisi olduğu kabul edilmektedir. Bu sistemlerin hastane mortalitesi ve morbiditesini farklı oranlarda bildirmekle beraber sonuçları öngörme konusunda başarılı olduklarını bildiren birçok çalışma vardır(4-5).

Son yıllarda tanı yöntemleri, cerrahi ilerlemeler ve gelişmiş yoğun bakım takibi sayesinde konjenital kalp cerrahisi operasyonu mortalite ve morbiditesinde belirgin düzelme gözlenmiştir. Bununla ilişkili olarak KKH nedeni ile ameliyat edilen çocuklarda havayolu ve fasiyal anormallikler ile ilişkili olabilen 22q11 delesyon sendromu, Down sendromu gibi genetik durumların hastane mortalite ve morbiditesine olası etkilerine ilgiyi artmıştır(6). Literatürde bu sendromlara bağlı olarak konjenital kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde sonuçlara olası etkilerini gösteren farklı sonuçlar elde edilmiş çalışmaları mevcuttur (7).

Bu çalışmada hastanemizde konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen olgularda genetik sendrom varlığının sıklığını ve bu durumun hastane mortalite ve morbiditesi üzerindeki olası etkilerinin skorlama sistemlerine göre anlamlılığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Method

Bu çalışma, yerel etik komitesinden izin alınarak 1 Ocak 2013- 1 Ocak 2018 tarihleri arasında, kalp cerrahisi merkezimizde KKH nedeniyle opere edilen ve 18 yaş altı olan olguların dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası başka bir merkeze transfer edilen ve operasyon biçimleri skorlama sistemleri ile değerlendirilemeyen (konjenital tam AV blok nedeniyle epikardiyal kalıcı pacemaker takılması vb)kalp operasyonu geçirmiş olgular çalışma dışı bırakıldı.

Her bir olgunun yaş, cinsiyet, ağırlık, ekokardiyografik ve/veya anjiyografik tanısı, yapılan cerrahi operasyon tipi,

sendrom varlığı vb bilgileri içeren bir çalışma formu oluşturuldu. Olgular genetik test sonuçları veya en az iki doktor tarafından değerlendirilmiş fenotip muayeneyesine göre iki gruba ayrıldılar. Genetik olarak tanısı koyulmuş herhangi bir sendrom/kromozom anomalisi tanısı varsa veya tanı koyulamamış ancak genetik bölümü tarafından izlemine devam edilen ve kalp hastalığı haricinde birçok farklı organa ait anomalileri olanlar(sendromik); genetik doktoru tarafından değerlendirilmiş ve fizik muayenesinde herhangi bir sendrom bulgusu yoksa veya uygulanan genetik tetkik sonuçlarında patoloji saptanmamış olanlar(nonsendromik) şeklinde iki ana kategoriye ayrıldı. Sendromik olanlar; Trizomi 21 (Down Sendromu), 22q11 delesyon sendromu (Di George sendromu) ve diğer Sendromlar olarak üç alt kategoriye ayrıldı.

Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1), Aristotle Basic Complexity Score (ABC),Aristotle Comprehensive Complexity Score (ACC),Thoracic Surgeons and European Association for Cardiothoracic Surgery Mortality categories (STS-EACTS MC) varsayım sistemleri ile aşağıda belirtilen koşullar göz önüne alınarak değerlendirildi.

RACHS-1: Boston'da oluşturulmuş, İkiyüz yedi işlemi içeren ve yaş, prematürelilik ve kalp dışı yapısal anormallikleri kapsayan bir sistemdir.Bu sisteme göre 1-6 arası skor verildi(2).

ABC ve ACC: 1999 yılında 23 ülkeden 50 kalp cerrahisi tarafından oluşturulmuş bir skorlama sistemidir. ABC; Potansiyel mortalite, potansiyel morbidite ve beklenen teknik zorlukları kapsamaktadır.ACC; ek olarak prosedür verileri ve prosedürden bağımsız risk faktörlerinde kullanıldığı bir sistemdir. Bu sistemlere göre 1 ve 4 arasındaki bir seviye belirlendi.(Seviye 1 (1,5 ile 5,9), Seviye 2 (6,0 ile 7,9), Seviye 3 (8,0 ile 9,9) ve Seviye 4 (10,0 ile 15,0)(3).

STS-EACTS MC: 2008 yılında 148 prosedürü içeren ve 77294 olgunun gerçek dataları kullanılarak geliştirilen bir skorlama sistemidir.0,1-5 arasında bir puanlama kullanılarak 1 ile 5 arasında seviye belirlenmektedir(seviye 1, 0.1-0.3; seviye 2, 0.4-0.7; seviye 3, 0.8-1.2; seviye 4, 1.3-2.6; seviye 5, 2.9-5.0) (4).

Çalışmada operatif mortalite ve hastane morbiditesi iki temel sonlanım noktası olarak belirlendi. Operatif mortalite; operasyondan sonra <30 gün içinde gerçekleşen ölüm ve hastane morbiditesi; operasyondan sonra > 7 gün yoğun bakımda kalmak olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada değişkenlerin dağılımı bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve SPSS versiyon 15 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows), programı kullanılarak tanımlayıcı sonuçlar elde edildi. Tanımlayıcı skorlar median (range) ve yüzde-persantil olarak değerlendirildi. Gruplar arasında nitel verilerin değerlendirmesinde ki-

kare testi, nicel verilerin değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

1 Ocak 2013- 1 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemizde konjenital kalp hastalığı nedeni ile ameliyat edilen 2330'i çalışmaya dâhil edildi. Olguların medyan yaşı ve ağırlığı 6,5 ay (aralık 1 gün-18 yaş) ve 7,2 kg (1-80 kg) idi. %55'i (n=1285) erkek ve %45'i (n=1045) kız idi. Olguların %20'si 1 ayın altında ve %58'i 1 yaşın altında idi.

Tüm olguların %14,8'i (n=344) bulgularına göre sendromik grup içinde idi. Bu genetik durumların %60,1'ini Down sendromu(n=207), %11,1'ini Di George Sendromu(n=38) ve %28,7'sini diğer genetik sendromlar(n=99) oluşturmaktaydı. Ek olarak 25 olguda imperfore anüs, yarı damak, kulak anomalisi gibi majör ekstrakardiyak anomali vardı. Olguların %20'si tek ventrikül; %80'i çift ventrikül morfolojisindeydi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo1. Genetik Durum Varlığının Demografik Özelliklere Etkisi

Değişken	Toplam n (%)	Nonsendromik 1986(85.3)	Sendromik 344(14.7)	p
Cinsiyet				
Erkek	1285(55)	1115(56.1)	170(49.4)	0.285
Kadın	1045(45)	871(43.9)	174(50.6)	
Yaş Median (range)/ay	6.5(0.1-216)	7.5(0.1-216)	4(0.1-144)	0.585
Yaş Dağılımı				
Yenidoğan	513(22.0)	467(23.5)	46(13.4)	0.080
Süt Çocuğu	955(41.1)	724(36.4)	231(67.5)	
Çocuk	669(28.7)	627(32.0)	42(12.8)	
Adolesan	193(8.2)	168(8.1)	25(7.3)	
Ağırlık median (range)/kg	7,2(1.8-80)	8.5(3-80)	5.10(1.8-36)	0.124
Kardiyopulmonerbypass				
Var	2003(86,1)	1711(86.2)	292(84.9)	0.899
Yok	327(13,9)	275(13.8)	52(15.1)	
Ventrikül morfolojisi				
Univentriküler	466(20)	387(19)	79(23)	0.721
Biventriküler	1864(80)	1599(81)	265(77)	

Olguların %86'sında(n=2003) cerrahi prosedür kardiyopulmoner bypass işlemi altında gerçekleşmişti. Total mortalite %6,9 (n=160) (2017 mortalitesi %4) olarak bulundu. Nonsendromik grupta %6,6(n=132) ve sendromik grupta %8,1(n=28) olarak gerçekleşmişti. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sendromik-nonsendromik grup arasında mortalite oranları birbirine benzerdi ($p=0,300$). Sendromik grubun alt grubuna göre değerlendirildiğinde Total morbidite %26,2 (n=601) olarak bulundu. Nonsendromik grupta %25,6(n=498) ve sendromik grupta %29,9(n=103) olarak gerçekleşti. Yapılan istatistiksel değerlendirmede sendromik-nonsendromik grup arasında morbidite oranları karşılaştırıldığında sendromik grubun morbidite oranı anlamlı yüksek bulundu ($p=0,048$). Morbidite sendromik grup alt grubuna göre değerlendirildiğinde;

dirildiğinde Down sendromu grubunda %7,2(n=15), Di George sendromunda %13,1(n=5) ve diğer grupta %8(n=8) olarak gerçekleşti. Di George sendromunda mortalite diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptadı ($p=0,04$).

Sendromik ve nonsendromik grubun skorlama sistemlerine göre mortalite oranlarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Down sendromu grubunda %26,1(n=54), Di George sendromunda %42,1(n=16) ve diğer grupta %33,3(n=33) olarak gerçekleşti. Di George sendromunda ve diğer sendrom grubunda morbidite oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.02$).Down Sendromu ve nonsendromik grubun morbiditesi arasında fark saptanmadı($p > 0.05$).

Tablo 2. Genetik Durum Varlığının Skolama Sistemlerine Göre Mortaliteye Karşılaştırılması

Skor Sistemi	Toplam n (%)	Toplam Mortalite n (%)	Non-Sendromik Mortalite n (%)	Sendromik Mortalite n (%)	Öngörülen Mortalite*
RACHS-1					
Tanımlanamayan	51(2,1)	3(5,9)	2/38(5,3)	1/13(7,7)	-
Kategori 1	261(11,3)	2(0,7)	1/208(0,5)	1/53(1,9)	0,4
Kategori 2	981(42,1)	29(3,0)	22/880(2,5)	7/101(6,9)	3,8
Kategori 3	683(29,3)	63(9,2)	58/590(9,8)	5/93(5,4)	8,5
Kategori 4	284(12,2)	36(12,6)	30/220(13,6)	6/64(9,4)	19,4
Kategori 5	-	-	-	-	-
Kategori 6	70(3,0)	27(38,5)	19/50(38)	8/20(40)	47,7
	2330	160	132/1986	28/344	
ABC					
Level 1	266(11,4)	3(1,1)	2/244(0,8)	1/22(4,5)	< 1
Level 2	927(39,8)	48(5,1)	43/781(5,5)	5/154(3,2)	1-5
Level 3	799(34,3)	49(6,2)	41/645(6,3)	8/137(5,8)	5-10
Level 4	338(14,5)	60(17,7)	46/308(14,9)	14/31(45,1)	10-20
ACC					
Level 1	231(9,9)	3(1,3)	2/223(0,8)	1/8(12,5)	< 1
Level 2	666(28,6)	26(3,9)	24/556(4,3)	2/110(1,8)	1-5
Level 3	598(25,7)	24(4)	20/528(3,7)	4/71(5,7)	5-10
Level 4	834(35,8)	107(12,8)	86/677(12,7)	21/156(13,4)	10-20
STS-EACTS					
1	503(21,6)	4(0,7)	3/407(0,7)	1/96(1)	0,8
2	820(35,2)	16(2)	14/726(1,9)	2/94(2,1)	2,6
3	419(18)	31(7,4)	29/329(8,8)	2/90(2,2)	5,0
4	517(22,2)	74(14,3)	66/473(13,9)	8/44(18,1)	9,9
5	71(3,0)	35(49,3)	20/51(39,1)	15/20(75)	23,1

*kaynak 3,4 ve 5'e göre oran verilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, genetik sendromların konjenital kalp cerrahisi sonuçlarına olası etkileri değerlendirildi. Genetik sendromların hastane morbiditesini artırdığını ve özellikle Di George Sendromu mevcudiyetinde ek olarak mortalitenin de yükseldiği saptanmıştır.

Günümüzde KKH'nin genetik nedenleri iyi bilinmektedir. Konjenital kalp hastalığı olan infant hastalardan oluşan bir çalışmada kromozomal anomali insidansı %13 olarak bildirilmiştir(8). Yine yakın zamanda yapılmış olan epidemiyolojik bir araştırmalarda konjenital kalp hastalığı saptanan olgularda genetik sendromve/veya ekstrakardiyak anomali görülme sıklığı %25-30 oranında bildirilmiştir (7,9). Bizim serimizde genetik sendrom oranı %14 olarak bulundu.

Kardiyak cerrahi, kalp kateterizasyonu ve yoğun bakımdaki teknik ilerlemeler sayesinde KKH ile ilişkili mortalite önemli ölçüde azaltmıştır. Artık son birkaç dekatta postoperatif aritmiler, solunum yetmezliği, enfeksiyon, kanama, tromboz, gibi morbidite nedenlerinin erken tanınması ve tedavisi ayrıca kardiyopulmoner bypassa bağlı miyokard disfonksiyonu, böbrek hasarı ve nörolojik hasarın önlenerek morbiditeyi en aza indirmek ana hedef olmuştur.

Ayrıca perinatal ve postnatal dönemde yaşanan gelişmeler nedeni ile birçok genetik sendromlu hastalar daha ileri yaşlara kadar yaşayabilmektedirler. Farklı malformasyonların eşlik ettiği sendromik hastalarda artık mortalite nedeni hastalarda saptanan kalp hastalığına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Başarılı bir şekilde kalp cerrahisi geçiren hastaların daha uzun yıllar yaşayabildikleri gösterilmiştir. Ancak genetik sendrom varlığının; KKH'lı çocuklarda perioperatif mortalite ve morbiditeyi etkileme potansiyeli taşıdığı konusunda farklı yorumlarda bulunulmuştur. Hornik ve arkadaşlarının Norwood operasyonu yapılmış 2557 olguyu içeren çalışmasında 508 olguda genetik anomali saptanmış; genetik durumun mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir(10). Ancak bunun yanında Patel ve arkadaşlarının hipoplastik sol kalp sendromu tanısıyla Norwood Stage I operasyonu yapılmış 1236 ve sol ventrikül çıkım yolu darlığı tanısı nedeniyle opere edilmiş 703 olguda genetik sendrom varlığının olası etkilerini inceledikleri başka bir çalışmada ise sendrom varlığının sağkalımı güçlü bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir. Diğer bir yandan da Turner sendromu tanısına sahip olgularda, ebeveynler ve doktorlar için

karar-yönetim seçeneklerinde bu durumun dikkate alınmasının gerektiği ileri sürülmüştür(11).

Michielon ve arkadaşları, 1992-2007 yılları arasında bi-ventriküler tamir yapılmış Fallot tetralojisi, çift çıkışlı sağ ventrikül, trunkus arteriozus, kesintili aortik ark tanılı konotrunkal anomalili 783 olguyu değerlendirmişlerdir. Bu hastaların yaklaşık % 27'sinde genetik sendrom tanısı konulmuş ve genetik durum varlığının hastane mortalitesinde artışa neden olduğu saptanmıştır (% 17'ye karşı % 7 p=0.01) (12). Yine bu çalışmaya paralel şekilde konotrunkal anomalilerin olduğu 350 olguluk başka bir çalışmada sendrom varlığı artmış erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13).

Barker GM ve arkadaşları pediatrik kardiyak cerrahi yapılmış 30078 olgudan 8267'sinde genetik anomali tespit etmişlerdir. Genetik anormalliğin mortaliteyi etkilemediğini belirtmişlerdir(14). Yine Doell C ve arkadaşlarının 2004-2008 yılları arasında prospektif, tek merkezli konjenital kalp operasyonu yapılmış 261 olguluk çalışmalarında 63 olguda (%24) genetik anomali saptanmış(Down sendromu;32, Di George;6, VACTERL;6 ve diğer;19) olup genetik durumun mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir(15).

Bizim çalışmamızda sendromlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde mortalitede artış gözlenmedi. Alt gruplar açısından değerlendirildiğinde ise Di George Sendromu olgularında mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu saptandı.

Pediatrik kalp cerrahisi üzerine genetik sendromların etkilerini inceleyen çalışmalarda, bir sendromun tanısının erken operasyon mortalitesine etkileri konusunda farklı değerlendirmelerde bulunmalarına karşın hastanede kalış süresinin uzamasına neden olduğu, postoperatif komplikasyon görülme ihtimalini artırdığı belirtilmiştir. Bunda genetik sendromun immünolojik, hematolojik, vasküler ve nörolojik özelliklerin etkisi büyüktür(6,7). Bizim çalışmamızda da genetik sendromların hastane morbiditesini arttırdığı görülmüştür.

Her tür KKH'nin standart şekilde gruplandırılması, hem genetik temel hem de farklı kardiyak lezyonların profilleri değerlendirilmeye alınmaması nedeniyle risk faktörleri ile ilgili sınırlı bir fikir vermektedir. Peri-operatif değerlendirme ve profilaktik uygulamalar için sendroma özgü protokollerin uygulanması sonuçlar üzerine olumlu katkıda bulunabilir. Olguların İmmünolojik, hematolojik, vasküler ve nörolojik risklerine özellikle dikkat edilmelidir. Kardiyak olmayan işlemler sırasında kardiyak anestezi bazı genetik sendromlar bağlamında düşünülmelidir. Bu nedenle sendromların Down Sendromu olanlar, Di George sendromu olanlar gibi ayrı değerlendirilmesinin yararlı olacağı ileri sürülmüştür (6-7).

Down Sendromu kromozom 21'in trizomisinden kaynaklanan ve 1000 canlı doğumda bir görülen durumdur. Hastaların %40-50'sinde farklı KKH görülebilir. AVSD (atriyoventriküler septal defekt), ardından ventriküler

septal defekt (VSD), atriyal septal defekt (ASD), patent duktus arteriozus (PDA) ve Fallott etralojisi (TOF) Down sendromlu hastalarda en sık görülen konjenital kalp hastalıklarıdır(16).

Down Sendromu olan ve olmayan olgularda kardiyak operasyonları kapsayan üç büyük veritabanı incelemesinde (Down sendromlu yaklaşık 7000 hasta dahil edilmiş) hastane içi mortalite riskinin azaldığı (17,18) veya değişmediği(19) bildirilmiştir. Down sendromunda, daha az kompleks atriyoventriküler kapakçık yapısı ve çıkış yolu anatomisi ile ilişkili olarak yeniden ameliyat ihtimali bildirilmiş. Ancak VSD onarımından sonra postoperatif tam kalp bloğu için artmış risk bildirilmiştir. (20-21).

Bizim çalışmamızda Down Sendromlu olgularda mortalite ve morbidite oranı nonsendromik gruba benzer orandıydı.

22q11.2 mikrodelsiyonu, Di George sendromu, velokardiofasial sendrom örtüşen klinik fenotipler ile çeşitli bozukluklara neden olan ve 5000 canlı doğumda bir görülen sendromlar grubudur. Bu olguların en az % 85'inde tip B kesintili aortik ark, trunkus arteriozus, TOF, VSD- pulmoner atrezi gibi konjenital kalp hastalıklarından biri bulunmaktadır(22).

Di George sendromlu olgularda perioperatif sonuçlar ile ilgili farklı bilgiler verilmiştir. Anaclerio ve arkadaşlarının (13) çalışmalarında da Di George sendromlu yeni doğanlarda çok yüksek mortalite gözlemlendiği belirtilmiştir. McDonald ve arkadaşlarının(24) çalışmasında mortalitenin değişmediği ancak morbiditenin arttığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite ve morbidite artmış olarak bulundu.

Doğumsal kalp hastalıklarının zorluk ve karmaşıklığının giderilmesinde yardımcı olan farklı skorlama sistemleri mevcuttur. RACHS-1, ABC, ACC, STS-EACTS MC sistemleri bu amaçla kullanılan en yaygın skorlama sistemleridir. Farklı çalışmalarda farklı oran verilmekle birlikte bu dört sistemin hastane mortalite ve morbiditesini öngörmeye kullanışlı olduğu belirtilmiştir.

RACHS-1, ABC skorlama sistemlerine sendrom varlığının ek puan katkısı yok iken ACC ve STS-EACTS MC sistemlerinde puan artırımını yapmaktadır. Bazı yayınlarda bununla ilişkili olarak ACC ve STS-EACTS MC skorlama sistemlerinin daha iyi sonuç verdiği ileri sürülmüştür(4-5)

Joshi ve arkadaşları(25) retrospektif olarak değerlendirdikleri 1150 olguluk çalışmalarında mortalite için öngörülerini açısından ACC'nin ABC ve RACHS-1'e göre daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bojan ve arkadaşları(10) 1384 olguluk ACC ve RACHS-1'i karşılaştırdığı çalışmalarında ACC'nin daha etkin olduğunu söylemişlerdir. RACHS-1'de yaş, prematürite ve ekstra kardiyak anomalilere göre düzeltilmiş model kullanıldığında etkinliklerinin eşitlendiğini saptamışlardır.

Yıldız ve arkadaşlarının(5) 1950 olguluk serilerinde her dört sistemin de mortalite ve morbidite için istatistiksel

olarak anlamlı olduğunu; en iyi mortalite öngörücü skora sisteminin STS-EACTS MC ve sonrasında bunu ACC'nin takip ettiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda mortalite sendromik-nonsendromik olgular olarak ayrıldığında sendromik grupta mortalite STS-EACTS MC düzey 4-5 ve ACC level düzeyi 3-4'te daha yüksek bulunmuştu.

Limitasyon: Çalışmanın bir takım limitasyonları mevcuttur. Başlıcası retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Üç farklı cerrahi ekibin operasyonları gerçekleştirmiş olması ve bazı sendromik olgulara genetik analiz yapılamamış olması diğer kısıtlamalardır.

Sonuç olarak; genetik sendromlar sıklıkla mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerde bulunarak özel kardiyak ve non-kardiyak komorbiditelere neden olurlar. Genetik sendrom varlığının anlaşılması ve kardiyak anomalilerin uygun yönetimi; bu hastaların tanı, cerrahi yaklaşım ve nihai sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Kaynaklar

- Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, Backer CL, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, et al. Nomenclature and databases for the surgical treatment of congenital cardiac disease--an updated primer and an analysis of opportunities for improvement. *Cardiol Young* 2008;18 Suppl 2:38-62.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:110-8.
- Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:911-24.
- O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Pizarro C, et al. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1139-53.
- Yıldız O, Kasar, Ozturk E, Tuzun B, Altın HF, Onan IS, et al. Analysis of congenital heart surgery results: A comparison of four risk scoring systems. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018;26(2):200-206.
- Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Apr;35(4):606-14.
- Landis BJ, Cooper DS, Hinton RB. CHD associated with syndromic diagnoses: peri-operative risk factors and early outcomes. *Cardiol Young*. 2016 Jan;26(1):30-52.
- Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Magee CA. Categorization of cardiovascular malformations for risk factor analysis. In: Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD, editors. *Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformation: the Baltimore-Washington study 1981—1989*. Armonk, NY: Futura; 1997. p.13—28.
- Eskedal LT, Hagemo PS, Eskild A, Frosli KF, Seiler S, Thaulow E. A population-based study relevant to seasonal variations in causes of death in children undergoing surgery for congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2007;17:423—31.
- Hornik CP, He X, Jacobs JP, Jaquiss RD, Jacobs ML, O'Brien SM, et al. Complications after the Norwood operation: an analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92:1734–1740.
- Patel A, Hickey E, Mavroudis C, Jacobs JP, Jacobs ML, Backer CL, et al. Impact of noncardiac congenital and genetic abnormalities on outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:1805–1813.
- Michielon G, Marino B, Oricchio G, Digilio MC, Iorio F, Filippelli S, et al. Impact of DEL22q11, trisomy 21, and other genetic syndromes on surgical outcome of conotruncal heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 138:565.e2–570.e2.
- Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM, et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J*. 2004; 5:624–628.
- Barker GM, O'Brien SM, Welke KF, Jacobs ML, Jacobs JP, Benjamin DK Jr, et al. Major infection after pediatric cardiac surgery: a risk estimation model. *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):843-50.
- Doell C, Bernet V, Molinari L, Beck I, Balmer C, Latal B. Children with genetic disorders undergoing open-heart surgery: are they at increased risk for postoperative complications? *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12:539–544.
- Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myreid A, et al. International trends of Down syndrome 1993–2004: births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88:474–479.
- Evans JM, Dharmar M, Meierhenry E, Marcin JP, Raff GW. Association between Down syndrome and in-hospital death among children undergoing surgery for congenital heart disease: a US population-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7:445–452.
- Seifert HA, Howard DL, Silber JH, Jobes DR. Female gender increases the risk of death during hospitalization for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133:668–675.
- Fudge JC Jr1, Li S, Jagers J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*. 2010; 126:315–322.
- Al-Hay AA, MacNeill SJ, Yacoub M, Shore DF, Shinebourne EA. Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:412–421.
- Morales-Demori R. Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017 Dec;12(6):820-827.
- Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998; 79:348–351.

23. Marmon LM, Balsara RK, Chen R, Dunn JM. Congenital cardiac anomalies associated with the DiGeorge syndrome: a neonatal experience. *Ann Thorac Surg.* 1984; 38:146–150.
24. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, Gossett JM, Shinkawa T, Uppu SC, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the post-operative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2013 Feb;34(2):341-7.
25. Joshi SS, Anthony G, Manasa D, Ashwini T, Jagadeesh AM, Borde DP, et al. Predicting mortality after congenital heart surgeries: Evaluation of the Aristotle and risk adjustment in congenital heart surgery-1 risk prediction scoring systems: A retrospective single centre analysis of 1150 patients. *Ann Card Anaesth* 2014;4:266-70.
26. Bojan M, Gerelli S, Gioanni S, Pouard P, Vouhé P. Comparative study of the Aristotle Comprehensive Complexity and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery scores. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):949-56.

Geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası fibromyalji sendromu tanısı alan hastalarda cerrahi skar dokularına uygulanan lokal anestezik enjeksiyonunun etkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of the effect of local anesthetic injection on surgical scar tissues in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome after surgical intervention

Turgay ALTINBİLEK¹ , Sadiye MURAT² 

¹ İstanbul Kültür Ün. Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası fibromyalji sendromu (FMS) tanısı alan hastalarda fizik tedaviye ek olarak skar dokularına lidokain enjeksiyonunun ağrı, depresyon ve fonksiyonel durumuna olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Retrospektif çalışmaya 117 hasta (108 kadın, 9 erkek) arasından, FMS tanısı konulmadan önce cerrahi operasyon geçirdiği saptanan 54 hasta (52 kadın, 2 erkek) içinde tedavileri tamamlanan 45 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar fizik tedavi (FT) alanlar ve fizik tedaviye ek skar dokularına lidokain enjeksiyonu yapılan hastalar (FT+lidokain) olarak ayrıldı. Tüm hastalara 15 seans boyun/sırt bölgelerine FT uygulanmıştı (sıcak paket+TENS+terapötik ultrason). Lidokain enjeksiyonu 3 haftada 6 seans, ortalama 1 cm² skar dokusuna % 0.5' lik 0.7 cc lidokain olacak şekilde uygulanmıştı. Değerlendirme parametreleri; ağrı ve sabah tutukluğu görsel analog skala (GAS), hassas nokta sayısı, depresyon düzeyi Beck Depresyon ölçeği (BDÖ), fonksiyonel değerlendirme Fibromyalji Etki Ölçeği (FEÖ) idi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası veriler ve tedavi sonrası 4-6 hafta sonra yapılan değerlendirmeler kaydedildi.

Bulgular: Çalışma FT alan 22, FT+enjeksiyon alan 23, toplam 45 olgu ile tamamlandı. Olguların hepsi kadındı, yaş ortalaması 40,69±5,51 yılı.

Tedavi öncesinde gruplar arasında demografik ve klinik değerlendirmeler açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup içi değerlendirmelerde iki grupta tüm parametrelerde anlamlı düzelmeye saptandı (p<0,01).Gruplar arası karşılaştırma değişim farkları değerlendirildiğinde ağrı, sabah tutukluğu, BDÖ, FEÖ FT+Lidokain grubunda FT grubuna göre anlamlı olarak değişti. (p<0,01)

Sonuç: Geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası fibromyalji sendromu (FMS) tanısı alan kadın hastalarda hem FT, hem FT+lidokain tedavisi etkili tedavilerdir. FT+lidokain uygulanan hastalarda tedavi ile sağlanan değişim ağrı, sabah tutukluğu şiddeti, depresyon ve fonksiyonel durum açısından FT grubuna göre daha anlamlı iyilik sağladı.

Anahtar Kelimeler: Fibromyalji, Fizik tedavi, Lidokain, Cerrahi skar.

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the effects of lidocaine injection to scar tissues in addition to physical therapy on pain, depression and functional status in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome (FMS) after surgery.

Methods: In this retrospective study, 45 female patients who completed their treatment out of 54 patients (52 females, 2 males) who were found to have undergone surgery prior to the diagnosis of FMS out of 117 patients (108 females, 9 males) were included. Patients were divided into groups of physical therapy (PT) and lidocaine injection to scar tissues in addition to physical therapy (PT + lidocaine). All patients underwent PT (hot pack + TENS + therapeutic ultrasound) for 15 sessions to neck / back areas. Lidocaine injection was performed 6 sessions in 3 weeks, with an average of 0.7 cc of %0.5 lidocaine to 1 cm² scar tissue. Evaluation parameters; pain and morning stiffness [visual analogue scale (VAS)], number of sensitive points, depression level [Beck Depression Inventory (BDI)], functional evaluation [Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)]. Pre- and post-treatment data and data 4-6 weeks after treatment were recorded.

Results: The study was completed with 22 of PT, 23 of PT + injection, total 45 cases. All cases were women, with a mean age of 40.69 ± 5.51 years.

There was no significant difference between the groups in terms of demographic and clinical parameters before the treatment (p> 0.05). Significant improvement was found in all groups for all parameters (p <0.01). When the differences between the groups were compared, pain, morning stiffness, BDI, FIQ in PT + Lidocaine group were significantly changed compared to the PT group (p <0.01).

Conclusion: Both PT and PT + lidocaine treatment are effective treatments in women with fibromyalgia syndrome (FMS). In patients who underwent PT + lidocaine, the treatment modality provided more significant well-being than the PT group in terms of pain, severity of morning stiffness, depression and functional status.

Keywords: Fibromyalgia, Physical therapy, Lidocaine, Surgical scar.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Sadiye MURAT

Goztepe Mahallesi, Fahrettin Kerim Gokay Cd., 34730 Kadikoy, Istanbul, Turkey.

Tel: +90 (532) 731 30 46

Fax: +90 (216) 566 40 00

E-mail: samurfr@gmail.com

Geliş tarihi / Received:21/02/2019

Kabul tarihi / Accepted:08/03/2019

Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisi bilinmeyen, yaygın kronik kas-iskelet sistemi ağrısı, belli noktalarda duyarlılık ve yorgunluk ile karakterize kronik bir hastalıktır (1,2). American College of Rheumatology (ACR) tarafından tanı kriterleri tanımlanmıştır (2). Genel popülasyonda FMS prevalansı %3-4 arasında bildirilmektedir (3). Olguların yaklaşık % 90'ı kadın olup, en sık görüldüğü yaş grubu 30-50 yaşlar arasındadır (4).

FMS'nin kesin etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış, hastalığa tek başına yol açan bir faktör tanımlanamamıştır. Genetik eğilim (5,6), enfeksiyonlar, aşılarda (7), endokrin değişiklikler, immünolojik bozukluklar, otonomik disfonksiyonlar, belirli virüsler (hepatit B, C), fiziksel ve duygusal travmalar (8) ve cerrahi müdahaleler sorumlu tutulmaktadır (9,10).

Cerrahi uygulamalar ve travmalar kronik ağrının en önemli risk faktörlerindedir. İngiltere'de 10 ağrı kliniğindeki 5130 kronik ağrılı hastanın incelendiği bir çalışmada ortalama %40 hastada kronik ağrı problemlerinin cerrahi veya travma sonrası geliştiği gösterilmiştir (11). Kronik bir ağrı tablosu olan FMS tanısı almış hastaların geçmişte daha yüksek oranlarda cerrahiye maruz kaldığı, bu cerrahi uygulamaların da histerektomi, apendektomi, sırt/boyun cerrahisi ve karpal tünel cerrahisi gibi uygulamalar olduğu bildirilmiştir (12).

Kronik ağrılı ve FMS olan hastalarda intravenöz lokal anestezi enjeksiyonunun tedavi seçeneği olarak kullanıldığı, ağrı ve yaşam kalitesini iyileştirilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (13-15). Bilindiği gibi lokal anestetik uygulamaları nöral terapinin de temelini oluşturmaktadır (16). Nöral terapi kronik hastalıklar ve ağrılı durumların tedavisi için; skar dokularına, tendon ve ligament insersiyolarına, periferik sinirlere, otonomik ganglionlara, tetik noktalara ve İV olarak lokal anestezi enjeksiyonu ile yapılan bir tedavi yöntemidir. Amaç ağrı döngüsüne neden olan patolojik streslerin kesintiye uğratılmasıdır (16-19). Nöral terapi; herhangi bir travma, enfeksiyon veya cerrahi müdahalenin otonom sinir sisteminin herhangi bir bölümüne zarar vererek dokularda uzun süreli elektrokimyasal veya elektromanyetik fonksiyon bozukluklarına neden olabileceği teorisine dayanmaktadır. Travma, cerrahi müdahale veya enfeksiyonlara bağlı skarların yarattığı fonksiyon bozucu bölgeler "bozucu alan" olarak tanımlanır. Bozucu alanlar normal fonksiyon ve iyileşmeyi engelleyerek kronik ağrı dahil çeşitli klinik sonuçlar ortaya çıkartabilmektedir. Patolojik uyarı veren bir dokuya lokal anestezi uygulanması, ağrıyı ve diğer duysal inputları bloke ederek, sinir fonksiyonunun normale çevrilmesini sağlayabilir (16-19).

Bu çalışmanın amacı geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası FMS tanısı alıp fizik tedavi uygulanan hastalarda, skar dokularına cilt altı uygulanan lokal anestezi

(%0,5 lidokain) enjeksiyonunun ağrı, depresyon ve fonksiyonel durum üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Retrospektif olarak planlanan çalışmaya başlamadan önce hastanemiz klinik araştırmaları etik kurulundan izin alındı.

Nisan 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında, 20-60 yaş arasında, yapılan laboratuvar (hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, rutin biyokimya), ayrıntılı fizik muayene ve 1990 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı konulan 117 hasta (108 kadın, 9 erkek) arasından, FMS tanısı konulmadan önce cerrahi operasyon geçirdiği saptanan, tanı sonrası fizik tedavi ve/veya lokal anestezi enjeksiyonu yapılmış olan, dışlama kriterlerine göre 63 hasta elendikten sonra kalan 54 hasta (52 kadın, 2 erkek) içinde tedavileri tamamlanan 45 kadın hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların sosyodemografik ve klinik verileri kayıtlı dosyalardan kaydedildi. FMS tanılı hastaların takibinde hassas nokta sayısı, istirahat ve hareket ağrısı ve sabah tutukluğu için Görsel Analog Skala (GAS), depresyon için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve fonksiyonel durum için Fibromiyalji Etki Ölçeği (FEÖ) rutin olarak kaydedilmiştir.

Dışlama Kriterleri: Sekonder FMS'ye neden olabilecek hastalıkları olanlar (sistemik lupus eritematozus, skleroderma, sjogren sendromu, polimiyalji romatika gibi romatizmal hastalıkları olanlar), enfeksiyöz patolojiler, tiroid bezi bozuklukları, nöropatiler, myopatiler, myozit ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalığı olanlar, uygulama bölgesinde enfeksiyon, açık yara, vasküler patolojisi olan hastalar, ağır sistemik hastalığı olanlar, ağır mental bozukluğu olan ya da bilinen ağır psikiyatrik hastalığı olan hastalar, malignite öyküsü, antikoagülan kullanım öyküsü olanlar, son 3 ay içinde fizik tedavi ve rehabilitasyon tedavisi ve enjeksiyon uygulaması yapılmışlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma protokolünde belirlenen kriterlere uyan hastalara fizik tedaviye ek olarak lidokain enjeksiyonu önerilmiş. Kabul edenlere fizik tedavi + lidokain enjeksiyonu, kabul etmeyenlere ise sadece fizik tedavi uygulanmış. Yapılan bu tedavilere göre hastalar ayrıldığında, fizik tedavi grubu 22, fizik tedavi + lidokain enjeksiyon grubu 23 hastadan oluştu.

Tüm hastalara 3 hafta boyunca haftada 5 gün boyunca ve sırt bölgelerine standart bir fizik tedavi programı uygulanmıştı [sıcak paket 20 dk+ konvansiyonel TENS+ terapötik ultrason]. Ultrason tedavisi SONOMED 4 cihazı ile 1 MHz, 1,5 W/cm² dozunda 5 cm çapında başlık kullanılarak 10 dk. uygulandı. TENS tedavisi 1-150 Hz, 120 mA Compex cihazı ile 20 dk. uygulandı.

Lidokain enjeksiyonu haftada 2 gün, 3 gün arayla toplam 6 seans, ortalama 1 cm² skar dokusuna %0.5' lik 0.7 cc lidokain olacak şekilde uygulanmıştı (19).

Tüm hastalara boyun omuz kuşağı germe (skalen, sternokleidomastoideus, üst ve orta trapez, latissimus dorsi), boyun ve sırt ekstansörlerine izometrik güçlendirme, abdominal güçlendirme (push-up egzersizi), alt ekstremitelere germe (iliopsoas, hamstring, kuadriseps, gastrosoleus) gösterilmiş ve egzersiz programını 3 set/10 tekrar olarak günde 2 defa yapmaları istenmişti. Hastalara tedavi döneminde ilaç verilmemişti. (Şekil 1) Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra yapılan kontrol değerlendirmeleri kaydedildi.

Değerlendirme parametreleri

Hassas nokta değerlendirmesi; tanımlanmış 18 noktaya ortalama 4 kg/cm² güç oluşturmak için başparmakla tırnak solana kadar bastırıldı, ağrılı nokta sayısı kaydedildi (20,21)

Ağrı (hareket, istirahat) ve sabah tutukluğu; görsel analog skala (GAS) ile değerlendirildi. On santimetrelik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastalara anlatıldı. Bu açıklamalara göre hastalardan ağrı ve sabah tutukluğu şiddetini 10 cm'lik çizgi üzerinde işaretlemeleri istendi (22).

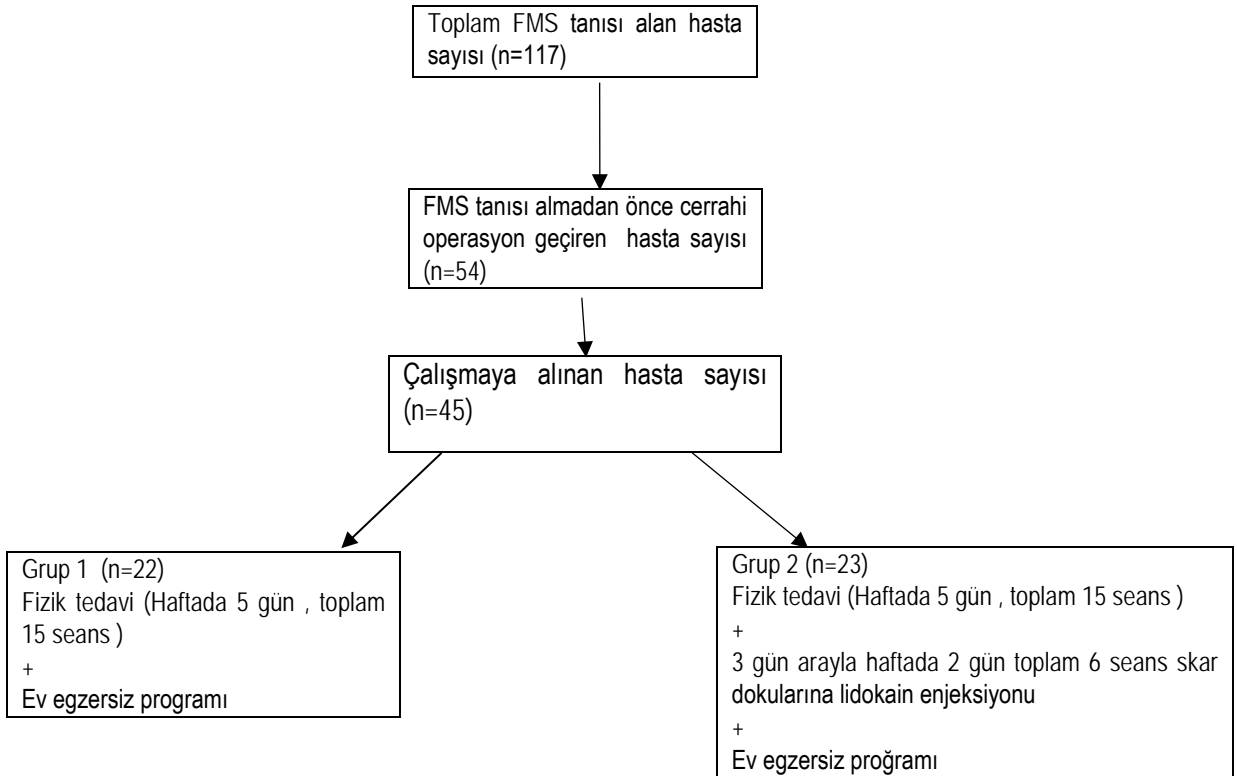
Depresyon düzeyi; Beck tarafından geliştirilen, (23) Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması

Hisli tarafından yapılan, Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi (24).

Fonksiyonel değerlendirme; Fibromiyalji Etki Ölçeği (FEÖ) formu ile yapıldı. FEÖ Burchardt ve ark. (25) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer (25). Türkçe geçerlilik çalışması Sarmer ve ark (26) tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren takiplerin değerlendirmesinde Repeated Measures Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Ayrıca FEÖ'ye göre post hoc power değerlendirme de yapılmıştır. Anlamlılık en az p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

Bulgular

Çalışma %48,9'u (n=22) ilk tedavi grubunda (Grup 1=fizik tedavi grubu), %51,1'i (n=23) ikinci tedavi grubunda (Grup 2=Fizik tedavi+ lidokain enjeksiyonu) yer alan toplam 45 olgu ile tamamlanmıştır. Olguların hepsi kadın olup yaşları 31 ile 52 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 40,69±5,51 yıl olarak bulundu. Hastaların tedavi bitiminden sonra yapılan değerlendirmeleri ortalama 4,9±0,9 hafta (min 4-maks 6 hafta) olarak saptandı. Gruplar yaş, boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKI), meslek ve eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

FMS tanısı konulmadan önce geçirilen cerrahi müdahale türlerine ve geçirilen operasyon sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 2).

Tedavi öncesi değerlendirmede gruplar arasında istirahat, hareket, sabah tutukluğu GAS, hassas nokta sayısı, BDÖ ve FEÖ skorları açısından fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3).

Grup içi değerlendirmelerde her iki grupta da tüm parametrelerde anlamlı düzelme saptandı. Bu düzelme her iki grupta da TS TÖ'ye göre, tedavi bitiminden 4-6 hafta sonraki kontrol (3. visit) değeri TÖ'ye göre, 3. visit değeri TS'ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01) (Tablo 3)

Gruplar arası karşılaştırmada; TS değerlendirmede sabah tutukluğu GAS skoru ve FEÖ skoru FTR+lidokain grubunda anlamlı olarak daha iyiyken, 3. visit de yapılan değerlendirmede tüm parametrelerde FTR+lidokain grubu sadece FTR grubuna göre anlamlı olarak daha iyi saptandı (p<0,01) (Tablo 3).

Tedavi sonrası FEÖ ölçümleri için elde edilen post hoc power değeri %92,1 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası kontrol FEÖ ölçümleri için elde edilen post hoc power değeri %99,9 olarak saptanmıştır

Gruplar arası karşılaştırma için değişim farkları da hesaplanarak karşılaştırıldı. İstirahat ve sabah tutukluğu GAS, BDÖ ve FEÖ'de TS-TÖ değişim farkı, 3. visit değeri-TÖ farkı, 3. visit değeri-TS farkı FTR+Lidokain grubunda FTR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,01) (Tablo 4). Hareket GAS'da TS- farkı, 3. visit değeri-TÖ farkı; hassas nokta sayısı sadece 3. visit değeri-TS farkında farkı FTR+Lidokain grubunda FTR grubuna göre anlamlı olarak fazla olmuştu (p<0,01) (Tablo 4).

FEÖ ölçümleri farkları için elde edilen post hoc power değeri TÖ-TS için %99,9, TÖ-Tedavi sonrası kontrol için %100, TS- Tedavi sonrası kontrol için %99,3 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Tedavi Gruplarına Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Tedavi Grubu		p
		FTR (n=22)	FTR+Lidokain (n=23)	
Yaş (yıl)	Ort±SS (Min-Max)	40,82±5,52(32-51)	40,57±5,63(31-52)	^a 0,880
Meslek; n (%)	Ev hanımı	16 (72,7)	17 (73,9)	^b 1,000
	İşçi	4 (18,2)	4 (17,4)	
	Diğer	2 (9,1)	2 (8,7)	
Öğrenim düzeyi; n (%)	İlkokul	4 (18,2)	5 (21,7)	^b 1,000
	Ortaokul-Lise	16 (72,7)	16 (69,6)	
	Üniversite	2 (9,1)	2 (8,7)	
Boy (cm)	Ort±SS (Min-Max)	160,50±6,59(150-175)	160,30±5,58(150-168)	^a 0,915
Kilo (kg)	Ort±SS (Min-Max)	73,09±8,15(53-88)	72,78±6,60(60-84)	^a 0,889
VKI (kg/m ²)	Ort±SS (Min-Max)	28,39±2,87(22,1-33,3)	28,41±3,22(24-36,4)	^a 0,981

^aStudent t Test ^bFisher Freeman Halton Test VKI:Vücut Kitle İndeksi FTR: Fizik Tedavi Rehabilitasyon

Tablo 2. Tedavi Gruplarına Göre Geçirilmiş Cerrahi Müdahalelere İlişkin Değerlendirmeler

		Toplam	Tedavi Grubu		p
			FTR	FTR+Lidokain	
Toplam cerrahi müdahale sayısı		82	40	42	
Abdominal Operasyonlar (n, %)		17 (20,7)	9 (22,5)	8 (19,0)	^e 0,700
Jinekolojik Operasyonlar (n, %)		41 (50,0)	20 (50,0)	21 (50,0)	^e 1,000
KBB Operasyonları (n, %)		8 (9,8)	3 (7,5)	5 (11,9)	^f 0,713
Tiroid Operasyonları (n, %)		9 (11,0)	4 (10,0)	5 (11,9)	^f 1,000
Üriner Sistem Operasyonları(n, %)		3 (3,7)	2 (5,0)	1 (2,4)	^f 0,611
Ortopedik Operasyonlar (n, %)		4 (4,9)	2 (5,0)	2 (4,8)	^f 1,000
Kişi sayısına göre operasyon sayısı		45	22	23	
Operasyon sayısı	1 operasyon	16 (35,6)	8 (36,4)	8 (34,8)	^b 1,000
	2 operasyon	23 (51,1)	11 (50,0)	12 (52,2)	
	≥3 operasyon	6 (13,3)	3 (13,6)	3 (13,0)	

^bFisher Freeman Halton Test

^ePearson Chi-Square Test

^fFisher's Exact Test FTR: Fizik Tedavi Rehabilitasyon

Tablo 3. Değerlendirme parametrelerinin grup içi ve gruplar arası değerlendirmesi

Hareket GAS		1.grup (n=22)	2.grup (n=23)	p
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	5,77±1,63(3-9)	5,78±1,83 (3-9)	0,99
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	3,86±1,39 (2-6)	3,13±1,55 (1-6)	0,102
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	2,41±1,33 (0-5)	1,35±1,19 80-4)	0,007**
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	
İstirahat GAS				
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	7,23±1,77 (4-9)	7,26±1,57 (4-9)	0,95
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	5,36±1,97 (2-8)	4,61±1,78 (1-7)	0,18
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	3,86±2,03 (0-6)	2,26±1,21 (0-4)	0,003**
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	
Sabah tutukluğu GAS				
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	7,23±1,74 (3-9)	7,22±1,62 (4-7)	0,98
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	5,45±1,53 (1-7)	3,96±1,58 (1-6)	0,002**
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	4,32±1,67 (0-6)	2,13±1,14 (0-4)	0,001**
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	
Hassas nokta sayısı				
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	14,55±1,37 (11-16)	14,13±1,39 (11-16)	0,32
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	12,50±2,20 (9-16)	12,04±1,40 (9-14)	0,414
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	11,45±2,72 (7-15)	10,26±0,96 (8-12)	0,063
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	
BDÖ				
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	31,55±6,01 (20-42)	32,70±6,27 (22-44)	0,53
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	25,18±6,47 (14-36)	22,04±5,94 (11-34)	0,097
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	20,91±6,92 (7-30)	14,43±4,33 (7-22)	0,001**
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	
FEO				
Tedavi öncesi (TÖ)	Ort±SS (min-maks)	73,2±15,4(42,4-92,6)	73,3±14,9 (42,4-92,3)	0,99
Tedavi sonrası (TS)	Ort±SS (min-maks)	60,02±20,1 (19,8-92,6)	43,1±11,58(19,8-63,5)	0,002**
3. visit (ort 5 ay)	Ort±SS (min-maks)	49,95±22,1 (10,2-81,5)	24,0±8,7 (79,6-40,4)	0,001**
	^c p	0,001**	0,001**	
	^a p(TS-TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TÖ)	0,001**	0,001**	
	^a p(3. visit -TS)	0,001**	0,001**	

^aStudent t Test ^cRepeated Measures Test ^dBonferroni Test **p<0,01 GAS:Görsel Analog skala BDO: Beck Depresyon Ölçeği FEO:Fibromiyalji Etki Ölçeği

Tablo 4. Gruplar arası değişim farklarının karşılaştırılması

Hareket GAS		FTR (n=22)	FTR+Lidokain (n=23)	P
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-1,91±0,92 (-3/0)	-2,65±0,57 (-4/-2)	0,003**
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-3,36±1,36 (-7/-2)	-4,43±0,84 (-6/-3)	0,003**
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-1,45±0,80 (-4/0)	-1,78±0,60 (-3/-1)	0,126
İstirahat GAS				
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-1,86±0,71 (-3/0)	-2,65±0,57 (-4/-2)	0,001**
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-3,36±0,79 (-4/-2)	-5,00±0,67 (-6/-4)	0,001**
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-1,50±0,51 (-2/-1)	-2,35±0,78 (-4/-1)	0,001**
Sabah tutukluğuGAS				
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-1,77±0,92 (-3/0)	-3,26±0,81 (-5/-2)	0,001**
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-2,91±1,19 (-5/-1)	-5,09±0,85 (-7/-4)	0,001**
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-1,14±0,56 (-2/0)	-1,83±0,98 (-3/0)	0,006**
Hassas nokta sayısı				
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-2,05±1,91 (-6/0)	-2,09±0,73 (-3/-1)	0,925
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-3,09±2,33 (-8/-1)	-3,87±0,97 (-5/-2)	0,157
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-1,05±0,79 (-2/0)	-1,78±0,80 (-3/0)	0,003**
BDO				
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-6,36±4,77 (-19/-2)	-10,65±2,55 (-14/-5)	0,001**
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-10,64±5,32 (-23/-4)	-18,26±2,47 (-25/-14)	0,001**
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-4,27±2,21 (-9/0)	-7,61±2,81 (-14/-4)	0,001**
FEÖ				
TS-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-13,21±10,12 (-33,2/0)	-30,12±8,86 (-42,4/-11,5)	0,001**
3. visit-TÖ fark	Ort±SS (min-maks)	-23,3±10,8 (-44,4/-9,1)	-49,26±9,80 (-64,6/-32,3)	0,001**
3. visit-TS fark	Ort±SS (min-maks)	-10,07±6,77 (-21,5/0)	-19,14±6,54 (-33,8/-5,5)	0,001**

TÖ: Tedavi Öncesi TS: Tedavi Sonrası GAS: Görsel Analog skala BDO: Beck Depresyon Ölçeği FEO: Fibromiyalji Etki Ölçeği FTR: Fizik Tedavi Rehabilitasyon

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçlarına göre operasyon geçirdikten sonra FMS tanısı konmuş kadın hastalarda fizik tedaviye ek olarak operasyon skarlarına uygulanan lidokain enjeksiyonu ağrı, sabah tutukluğu şiddeti, depresyon ve fonksiyonel durum üzerine sadece fizik tedaviye göre daha etkili bulunmuştur. Ancak hassas nokta sayısında etkinlik 2 tedavide de eşit bulunmuştur.

Cerrahi uygulamalar sonrası FMS gelişme oranı %50-70 arasında bildirilmektedir (9). Çalışmamızda FMS tanısı konmuş hastalar içinde cerrahi geçirme oranı ise yakın bir oranda %46.1 olarak saptanmıştır.

Sistemik lidokain kullanımı ilk olarak 1962'de gündeme getirilmiş ve postoperatif ağrılarda IV olarak kullanılmaya başlanmıştır (27). Voltaj kapılı sodyum kanallarının blokajı nöropatik ve inflamatuvar ağrının patogenezinde rol oynadığı için nöronal hücre membranındaki sodyum kanallarının blokajının tedavide etkili olabileceği ön görüşüyle kronik ağrılarda da IV kullanımı gündeme gelmiştir (28,29).

Nöropatik ağrıda IV lidokainin etkinliğinin değerlendirildiği bir derlemede 5mg/kg lidokainin morfin, gabapentin, amitriptilin veya amantadin kadar etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu derlemede diyabete bağlı, travmaya, serebrovasküler hastalıklara bağlı nöropatideki etkinliğinden söz edilmiştir (30).

FMS'de de IV lidokain kullanımı denenmiş ve pek çok çalışmada etkin olduğu gösterilmiştir (13,15,31,32,33). Yapılan çalışmalarda 5-6 gün gibi süreyle, sabit veya

giderek artan dozda 2-5 mg/kg olacak şekilde uygulamalar yapılmış ve kısa dönem sonuçlar bildirilmiştir (13,15,31). IV lidokainin 120 dk gibi kısa yarılanma süresi olmasına rağmen akut ağrıda 24 saate, seri uygulamalarda kronik ağrıda 30 güne kadar etkili olduğu belirtilmiştir (32, 34).

IV lidokainin etkili olduğu parametreler de ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi alanlarında sunulmuştur (15,31,32). Prospektif olarak etkinlik ve yan etki, retrospektif olarak yan etkinin değerlendirildiği bir çalışmada toplam 156 hastada en sık karşılaşılan yan etkinin hipotansiyon olduğu, majör yan etki olarak bir pulmoner ödem ve bir supraventriküler taşikardi görüldüğü belirtilerek FMS'de IV liganocainin etkili ve güvenli bir seçenek olduğu belirtilmiştir (13).

Nöralterapi lokal anesteziklerin kullanıldığı, bu şekilde sodyum kanalları üzerinden hücre membran stabilizasyonunun desteklendiği ve bunun tüm sisteme yayılarak otonomik regülasyon sağlanmasını hedefleyen bir tedavidir. Nöralterapide bozucu alan olarak kabul edilen skar dokularına da lidokain enjeksiyonu tüm sistemde otoregülasyonu sağlayarak tedavinin bir parçası olarak kullanılır (16). Nöralterapi uygulamasında kronik hastalıklarda skar dokularına uygulanan lokal anesteziklerin etkili olduğunu belirten yayınların (18,19) yanı sıra FMS'de hastalığın cerrahi skarlar tarafından tetiklendiğini bildiren çalışmalar (9,10) nedeniyle pratik uygulamalarımızda cerrahi skar dokularına enjeksiyon uygulamasını da yapmaktayız. Böylece IV uygulamanın yan etki (13) riskine de hastala-

rın maruz bırakılmadığını düşünmekteyiz. Bu bakış açısıyla yola çıkarak skar dokularına uygulanan lidokain enjeksiyonunun FMS hastalarında etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda gerçekten bu tedavinin eklendiği hastalarda ağrı, sabah tutukluğu şiddeti, depresyon ve fonksiyonel durum açısından konvansiyonel bir tedavi metodu olan fizik tedavi uygulamalarına ek bir fayda sağlandığını izledik.

Çalışmamızın kısıtlılığı retrospektif olması, hasta sayımızın azlığı ve ACR 1990 kriterlerini kullanmamızdır. Poliklinik takibimizde klinik takip açısından daha pratik bulduğumuz bu yöntemi kullanmaya devam ettiğimiz için tanı kriterimizi 1990 kriterleri oluşturmuştur.

Nöralterapi pratiğinde kronik hastalıklarda, cerrahi skar dokularına lidokain veya prokain enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yaptığımız literatür araştırmalarında, geçirilmiş cerrahi müdahale sonrası FMS tanısı konulmuş hastalarda cerrahi skarlara cilt altı lidokain enjeksiyonu ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle yaptığımız hasta taramasının sonuçlarını paylaştığımız bu çalışmamızdaki verilerin bu alanda yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle kıymetli olduğunu düşünmekteyiz. kanıt değeri yüksek, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

- 1- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana M, Aaron LA, Mountz JD. Fibromyalgia in women. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(7):926-38.
- 2- Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology*. 2002;41:721-4.
- 3- Wurtman RJ. Fibromyalgia and the complex regional pain syndrome: similarities in pathophysiology and treatment. *Metabolism*. 2010;59 (1):37-40.
- 4- Sivas FA, Başkan BM, Aktekin LA, Çinar NK, Yurdakul FG, Özorun K. Fibromiyalji hastalarında depresyon, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Türk J Phys Med Rehab* .2009;55:8-12
- 5- Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012; 2012:429130.
- 6- Buskila D, Puttini PS. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome *Arthritis Res Ther*. 2006;8:218.
- 7- Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle, *J Autoimm*. 2006;27: 145-52.
- 8- Abeles MA, Pillingner HM, Solitar MB, Abeles M. Narrative Review: The pathophysiology of fibromyalgia . *Ann Intern Med*. 2007;146:726-34.
- 9- Uslu T, Tosun M, Hansu N, Güler M, Madenci E. Primer fibromyalji sendromlu hastalarda geçirilmiş cerrahi müdahale, hekime başvurma ve ilaç tüketimi. *Fiz Tıp Rehab Derg*. 1997;21:41-4.
- 10- Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Diseases Clin North Am*. 1990;16:681-98.
- 11- Ballantyne JC. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain*. 2011;19:1.
- 12- Gill JM, Quisel A. Fibromyalgia and diffuse myalgia. *Clin Family Practice*. 2005;7:181-90.
- 13- Raphael JH, Southall JL, Trehan GJ, Kitas GD. Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskeletal Disord* .2002;3:1-8.
- 14- Souza MF, Kraychete DC. The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: a literature review. *Rev Bras Rheumatol*. 2014;5:386-92.
- 15- Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, Takeshi H, Kaiber F, Schmidt C, et al. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: an open trial. *Clin Rheumatol*. 2009;28:853-5.
- 16- Dosch P. Manual of neural therapy according to Huneke. 2nd ed. New York, NY: Thieme Medical Publishers. 2007;P: 78-120.
- 17- Mermod J, Fischer L, Staub L, Busato A. [Patient satisfaction of primary care for musculoskeletal diseases: a comparison between Neural Therapy and conventional medicine](#). *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:33 doi: 10.1186/1472-6882-8-33.
- 18- Frank BL. Neural therapy: Review Article. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999;10:573-82.
- 19- Brobyn TL, Chung MK, LaRiccica PJ. Neural Therapy: An overlooked game changer for patients suffering chronic pain? Review Article. *J Pain Relief* .2015;4:1-4.
- 20- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:160-72
- 21- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russel J, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38:19-38.
- 22- Shupak MN, McKay CJ, Nielson RW, Rollman BG, Prato SF, Thomas WWA. *Pain Res Manage* . 2006; Vol 11:2
- 23- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4:561-71.
- 24- Hisli N. Beck depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi* .1988; 6:118-26
- 25- Burkhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation *J Rheumatol*. 1991;18:728-33.
- 26- Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20: 9-12.
- 27- Bartlett EE, Hutaserani Q. Lidocaine (xylocaine) for the relief of postoperative pain. *J Am Med Womens Assoc*. 1962; 17:809-15.
- 28- Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na channels. *J Neurophysiol*. 1994; 72:349-59.
- 29- Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* .1983;17:321-39
- 30- Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 101:1738-49.
- 31- Bennett MI, Tai YM. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. [Int J Clin Pharmacol Res](#). 1995;15(3):115-9.
- 32- McCleane G. Does intravenous Lidokaine reduce fibromyalgia pain? *Pain Clin* .2000;12:181-5.
- 33- Posner IA. Treatment of fibromyalgia syndrome with intravenous lidocaine. *J Musculoskeletal Pain*. 1994;2:55-65
- 34- Kosharsky B, Almonte W, Shaparin N, Pappagallo M, Smith H. Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician*. 2013;16(3):231-49.

Pes ekinovarus hastalarına uygulanan cerrahi tedavilerin erken klinik ve radyolojik sonuçları

Early clinical and radiological results of surgical treatments for pes equinovarus patients

Baki Volkan ÇETİN¹, Mehmet Akif ALTAY², Serkan SİPAHIOĞLU², Uğur Erdem İŞİKAN², Celal BOZKURT², Baran SARIKAYA², Cemil ERTÜRK³

¹ Ceylanpınar Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Dirençli ve ihmal edilmiş idyopatik pes ekinovarus (İPEV) hastalarında uygulanan yumuşak doku cerrahilerinin erken dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Haziran 2014 -Ağustos 2018 tarihleri arasında doğuştan çarpık ayak nedeniyle başvuran ve yaş aralığı 9-87 ay (33 erkek, 10 kız; ort: operasyon yaşı: 31,5 ay) olan 43 hastanın 56 ayağında uygulanan yumuşak doku cerrahileri, geri dönük olarak incelendi. Takip süresi 12-36 aydı. (ort; 20,2 ay). Hastaların fizik muayene bulguları ve radyolojik incelemelerine göre operasyon öncesi Pirani skorları ve radyolojik ölçümleri, operasyon sonrası 3. aydan sonraki son ziyaretleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Operasyon öncesi Pirani skorlarında görünüş, son kontrolde yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında 4'ten fazla azalma olan hastalar çok iyi (11 ayak, %19,6), 3-4 arası azalma iyi-tatminkar (27 ayak, %48,2), 3'ün altında azalma kötü (18 ayak, %32,2) olarak bulundu. Operasyon öncesine göre klinik değerlendirmede (Pirani skoru) anlamlı düzelme tespit edildi ($p<0,001$). Radyolojik incelemelerde operasyon öncesine göre anlamlı düzelme tespit edildi ($p<0,001$). 16 hastada (%28,5) çeşitli derecelerde yara yeri açılması ve cilt nekrozu gelişti. 7 hastada metatarsus adduktus, 3 hastada ekin varus deformitesi ve 2 hastada ön ayak supinasyonu, 1 tel çıkması gözlemlendi.

Sonuç: Dirençli ve ihmal edilmiş İPEV olgularında uygulanan yumuşak doku cerrahileri, erken dönemde klinik ve radyolojik sonuçlar açısından tatminkâr bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pes ekinovarus, Çarpık ayak, Yumuşak doku gevşetme

Abstract

Background: To evaluate the early clinical and radiological results of soft tissue surgeries in patients with resistant and neglected idiopathic pes equinovarus.

Methods: In this study, between June 2014 and August 2018, who presented with congenital club foot aged between 9-87 months (33 males, 10 females; mean age: 31.5 months) were performed soft tissue surgeries in 56 feet of 43 patients viewed retrospectively. Follow-up was 12-36 months. (mean; 20,2 months). According to the physical examination findings and radiological examinations of the patients, Pirani scores and radiological measurements were compared with the last visits after the 3rd month after the operation.

Results: Compared to preoperative measurements with Pirani scores after 3 months, patients with more than 4 decreases were very good (11 feet, 19,6%), and the reduction of 3-4 was good (27 feet, 48,2%). Less than 3 decrease was poor (18 foot, 32,2%). Significant improvement was detected in the clinical evaluation (Pirani score) ($p<0,001$). Significant improvement was detected in radiological examinations ($p<0,001$). 16 patients (28,5%) developed various types of wound healing problems and skin necrosis. 7 metatarsus adductus, 3 patients with equinus varus deformity and 2 patients with forefoot supination and 1 wire out were observed.

Conclusion: The soft tissue surgeries performed in the resistant and neglected IPEV patients were found satisfactory in terms of early clinical and radiological results.

Keywords: Pes equinovarus, Club foot, Soft tissue release

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Baki Volkan ÇETİN

Ceylanpınar Devlet Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

Tel: 0541 317 23 02

E-mail: bvolkanc1@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31/01/2019

Kabul tarihi / Accepted: 03/03/2019

Giriş

İdyopatik Pes Ekinovarus (İPEV), dizden ayağa kadar tüm kas iskelet yapılarını etkileyen ve ortopedide en sık görülen konjenital displazidir (1). Çarpık ayak, talonaviküler, kalkaneoküboid ve subtalar (talokalkaneal) eklemleri içine alan kompleks bir deformitedir (2-3). İPEV, hem kozmetik hem de fonksiyonel olarak alt ekstremitenin tüm yumuşak dokularını etkilemektedir. Cilt, kaslar, tendonlar, ligamentler ve nörovasküler yapılar yanında kemik yapılar da etkilenmiştir. Tedavinin amacı, plantigrad basan, ağrısız ve fonksiyonel bir ayak elde etmektir. Konservatif tedavi öncelikli olmakla beraber yanıt vermeyen dirençli olgularda ve ihmal edilmiş vakalarda cerrahi tedavi uygulanır. Posteromedial gevşetme, aşılotomi/plasti, kapsülotomiler, tendon transferleri, plantar fasyotomi sık uygulanan yumuşak doku cerrahi prosedürleridir.

Cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen ideal tedavi protokolü halen tartışmalıdır. Yumuşak doku gevşetme operasyonları cerrahi tedavide en önemli yeri oluşturmaktadır. Cerrahide yaygın yaklaşım, ayağın düzeltilmesi için gerekli tüm yapıların gevşetilmesini içerir (a'la carte yaklaşım). İPEV tedavi protokolündeki tartışmalar, cerrahi için uygun yaş ve cerrahi insizyonun yeri konularında da sürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, İPEV'li olgularda uygulanan yumuşak doku cerrahilerinin erken dönem klinik ve radyolojik sonuçlarını geriye dönük değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, 2014-2018 tarihleri arasında İPEV tanısıyla takip edilen hastalar geriye dönük olarak tarandı. Yeterli tedavi alabilen ve takip edilen 43 (33 erkek, 10 kız) hastanın 56 ayağı çalışmaya dahil edildi. Yaş aralığı 9-87 ay (ort. operasyon yaşı: 31,5 ay), takip süresi 12-36 aydı (ort. 20,2 ay). Ek hastalığı olanlar, sendromik PEV hastaları ve takipsiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Opere edilenlerin 13'ü bilateral, 30'u unilateral PEV hastasıydı. Yine ameliyat edilen hastaların 32'sinde sol taraf, 24'ünde ise sağ taraf ayak tutulmuştu.

Değerlendirmeye alınan hastalara, Turco'nun tariflediği insizyon ile "a'la carte yaklaşım" temelinde uygun görülen gevşetmeler yapıldı. Hastaların aile öyküsü, tedaviye başlama zamanı, konservatif tedavi ve süresi, hangi tür ameliyatın yapıldığı, ameliyatta internal tespit kullanılıp kullanılmadığı, ameliyat sonrası ortez kullanımı ve uyumu, ameliyat sonrası erken komplikasyonlar (yara açılması, enfeksiyon) açısından incelendi.

Klinik değerlendirmede Pirani skorlama sistemi kullanıldı (Tablo-1). Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyattan sonraki takiplerinde 3. aydan sonraki son muayene sonucu elde edilen Pirani skorları kaydedildi. İyi ve tatminkar sonuçlar başarılı olarak kabul edildi.

Radyolojik olarak; standart ön-arka/yan ve oblik grafler

ile, ayağı bastırarak ön- arka/yan ve oblik grafler çekildi.

Radyograflerde değerlendirme parametresi olarak ön-arka ve yan graflerde talokalkaneal açı ile talus-1.metatars arası açıları dikkate alındı. Bu ölçümler operasyon öncesi, operasyon sonrası son kontrol grafleri üzerinde yapıldı (Şekil-1).

Tablo 1. Kinik Değerlendirme İçin Pirani Skorlama Sistemi

Parametre	Normal	Orta	Şiddetli
Orta Ayak			
Lateral kenar konveksitesi	0	0,5	1
Medial kıvrım	0	0,5	1
Talar baş örtünmesi	0	0,5	1
Arka ayak			
Posterior kıvrım	0	0,5	1
Ekin miktarı	0	0,5	1
Topuk boşluğu	0	0,5	1



HF, 26 ay, preop



HF, 26 ay, preop

postop

Şekil 1. Bir hastamıza ait ameliyat öncesi ve sonrası graflerle klinik görüntüler

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS 23.0 version kullanıldı. P değeri < 0,05 anlamlı kabul edildi. Shapiro Wilk testiyle normallik dağılımına bakıldı. Verilerin dağılımı nedeniyle nonparametrik testler tercih edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon testi kullanıldı. Yaşla ilgili olan bağlantıları ortaya koymak için Spearman korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular

33 erkek ve 10 kadın hastanın 56 ayağı değerlendirilmeye dahil edildi. Yaş aralığı 9-87 ay (ort. operasyon yaşı: 31,5 ay), takip süresi 12-36 aydı (ort: 20,2 ay). Alçı tedavisine dirençli (40 ayak, %71,5) veya ihmal nedeniyle geç başvuran (16 ayak, %28,5) hastalara deformitenin şiddetine göre eklemleri gevşetmeye yönelik, bir hafta arayla 1-3 kez alçı uygulaması yapıldı.

43 hastanın 56 ayağına posteromedial gevşetme ameliyatı yapıldı. Tüm hastalara posteromedial gevşetme prosedürü içinde, plantar fasyotomi, posterior kapsülotomi (tibiotalar ve subtalar) yapıldı. 8 ayağa perkutan aşılotomi ve 12 aydan büyük 48 ayağa aşıloplasti (Z plasti) ve posterior kapsülotomi uygulandı. Düzelmeyen tespiti için 50 ayağa 1 adet, 2 ayakta 2 adet, 1 ayakta 3 adet K teli ile tespit yapıldı. 3 ayakta tespit için K teli uygulanmadı. Ameliyat sonrası 2. günde insizyon yerinden yara kapağı açıldı. Ameliyat edilen 16 ayakta insizyon yerinde değişen derecelerde nekroz meydana geldi. Bunların 12'sinde dolaşım takibi yapılmak üzere alçı sonlandırılarak uzun bacak atel yapıldı. Antibiyoterapi, yara yeri bakımı ve dolaşım takibi sonrası tekrar alçılama yapıldı. Tekrar alçılama yapılan hastalarda alçıyla takip 6 haftaya tamamlandı. Yara yeri kapanmayan ve plastik cerrahi ile kapatılma ihtiyacı olan hasta olmadı.

İki hafta sonunda yara iyileşmesi olan hastaların dikişleri alındı. Tüm hastalarda 6 hafta süreyle alçı tedavisine devam edildi. Daha sonra günde en az 23 saat kullanılacak şekilde hastaya ortez takıldı. Hastaların tamamı kontrollere orteziyle geldi ve aileler önerilen sürede kullandıklarını bildirdi. 7 ayakta metatarsus adduktus deformitesi (3 yaşından büyük hastalar), 3 ayakta ekin varus deformitesi ve 2 ayakta ise ön ayak supinasyonu izlendi. Bir hastanın tespit telinin takiplerinde çıkmış olduğu görüldü.

Hastaların kontrol takiplerinde 3. aydan sonra yapılan değerlendirmede Pirani skorlarında anlamlı oranda düşme olduğu ancak özellikle 3 yaşından küçük hasta grubunda bu düzelmeyen daha belirgin olduğu görüldü (Tablo-2). Klinik değerlendirmede % 67,5 başarı olduğu, bunun %19,6'sının çok iyi, %48,2'sinin iyi-tatminkar sonuç olduğu görüldü.

Radyolojik ölçüm değerlerine göre ameliyat öncesi ve sonrası değerlerde tüm yaş gruplarında anlamlı düzelme olduğu ancak yaş grupları arasında bir farklılığın olmadığı izlendi (Tablo-3).

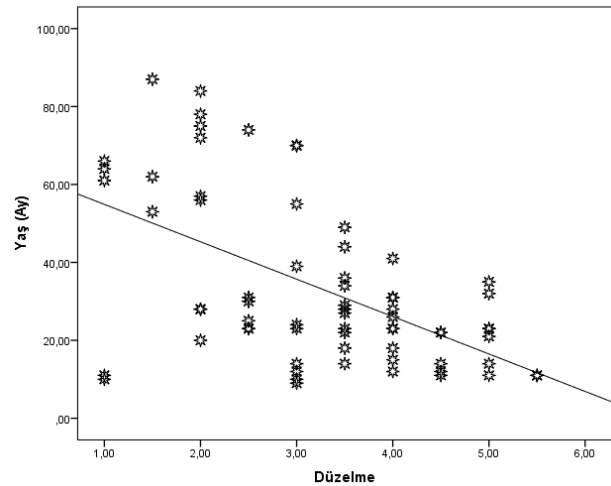
Klinik ve radyolojik parametrelerdeki düzelmelerin yaşla olan bağlantısını ortaya koymak için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Açı ölçümlerinde yaşla ilgili bir bağlantı bulunamazken, Pirani skorlarındaki düzelmede anlamlı bir ters korelasyon tespit edildi (Şekil 2).

Tablo 2. Ameliyat öncesi ve sonrası genel Pirani Skorlarındaki değişim

Pirani skoru	Ameliyat öncesi		Ameliyat sonrası		p değeri < 0,05
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık	
n=56	5	2,5-6	1	0,5-4	<0,001

Tablo 3. Ameliyat öncesi ve sonrası açı ölçümlerindeki değişim

Açılar °	Ameliyat öncesi		Ameliyat sonrası		p değeri < 0,05
	Ortalama	Aralık	Ortalama	Aralık	
A-P Talokalkaneal	30°	10-60°	20°	15-30°	<0,001
N: 15°-30° Lateral Talokalkaneal	25°	12-44°	27,5°	15-50°	<0,001
N: 25°-30° A-P Talus-1. metatars	43,5°	5-71°	7°	(-6°) - (15°)	<0,001
N: 0°-20° Lateral Talus-1. metatars	4°	(-5°) - (15°)	30°	10-60°	-0,001
N: -4° (4)°					



Şekil 2. Yaşa göre operasyon sonrası Pirani skorundaki değişim ilişkisi (Rho değeri = -0,471)

Tartışma

Ponseti metodunun uygulanarak tedaviye dirençli, rekürrens izlenen ve rezidüel deformitelerin tanımlandığı birçok rapor bulunmaktadır (4-12). *Dunkley* (13), konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalara tekrar alçı tedavisi uygulandığında %86 oranında relaps görüldüğünü, *McKay* (14) aynı şekildeki hastalarda relaps oranının %94 olduğunu bildiriyor. *Richards*, çalışmasında konservatif tedaviye dirençli hastaların tekrar alçı tedavisine yanıtız olduğunu raporlamıştır (15). Sonuç olarak konservatif tedaviye dirençli veya rezidüel deformitesi olan hastalarda gerekli görüldüğünde cerrahiden kaçınmamak gerekir. *Dietz*, ponseti metodu ile başlangıç tedavisinin ardından ortaya çıkan rekürrens deformiteler için operasyon öncesi eklemleri esnetmek amaçlı tekrarlı yapılan manipülasyon-alçılama

önermiştir (4). Çalışmamızda posteromedial gevşetme yapılacak olan tüm hastalara eklemleri esnetmek amacıyla deformitenin şiddetine göre bir hafta arayla, 1-3 kez manipülasyonla beraber alçı uygulandı.

İPEV olgularının cerrahi tedavisinde iki tür cerrahi yaklaşım bulunmaktadır (12). *Bensahelin* tanımladığı "a'la carte yaklaşım" tam düzelmenin sağlandığı yere kadar gerekli tüm yapılar gevşetilir (10). Diğer yaklaşım *Turco*'nun tarif ettiği deformite şiddetinden bağımsız olarak geniş cerrahi yaklaşımla yapılan yumuşak doku gevşetmesidir (16).

Her iki cerrahi yaklaşımla ilgili tatminkar sonuçlar bildirilmiştir. *Turco*, 149 vakalık (6 ay-8 yaş) 2-15 yıl izlediği serisinde kendi tanımladığı insizyon ve puanlamaya göre %85 iyi-çok iyi sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir (16). Ayrıca en iyi sonuçların 1-3 yaş aralığındaki hastalarda olduğunu raporlamıştır (1). *Bensahel*, 142 ayağa "a'la carte yaklaşım" ile uyguladığı posteromedial gevşetme prosedürünün uzun dönem sonuçlarında İPEV hastalarının %87'sinde iyi sonuçlar bildirmiştir (10). Yakın dönemde yayınlanan bir çalışmada *Bocahut*, rezidüel ve rekürren 137 İPEV hastasında (199 ayak) uyguladığı posteromedial gevşetme ameliyatı sonuçlarına göre 10 yıllık izlemde %80 hastada iyi sonuçlar elde etmiş ve tekniğin değerli ve sonuçların stabil olduğunu bildirmiştir (17). Literatürde posteromedial gevşetme sonuçlarında farklılıklar bulunmakla beraber %50-88,5 aralığında değişmektedir (8,18). Sonuçların bu kadar farklı olmasının sebepleri; farklı hasta yaş grubu, deformite şiddetindeki farklılık, değerlendirme kriterlerinin farklı oluşu, cerrahi yaklaşım süreci ve hatta insizyon şekli konusunda bir fikir birliği olmayışıdır. Ayrıca serilerin farklı cerrahlar tarafından yapılıyor olması da sonuçları etkilemektedir. Kliniğimizde hasta temelli deformite şiddetine göre gerekli hastada gerekli gevşetmelerin yapıldığı a'la carte usulü tercih ediyoruz.

Klinik sonuçların değerlendirmesinde birçok sınıflama sistemi bulunmakla birlikte dünya çapında yaygın olarak kullanılan Pirani değerlendirme sistemini tercih ettik (19). Değerlendirme fizik muayene bulgularına dayanılarak operasyonu yapan ekip tarafından yapıldı. Bizim serimizde başarı oranı % 67,5 idi.

Bir diğer değerlendirme kriteri radyolojik parametrelerdir. İPEV hastalarının izleminde hangi radyolojik parametrelerin daha değerli olduğu konusu tartışmalıdır (20-23). Bir çok çalışmada bir veya birkaç parametrenin İPEV hastalarının klinik düzelmesini göstermede daha değerli olduğu bildirilmiştir (24-26).

Anteroposterior Talokalkaneal Açığı'nın (AP-TCA), İPEV'in klinik düzelmesiyle anlamlı bir ilişki gösterdiği bildirilmektedir (20,23,27). Lateral Talokalkaneal Açığı'nın (L-TCA) da hastaların klinik iyileşmesiyle korele olarak arka ayak deformitesinin düzelmesini gösteren iyi bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (8,26,28).

Ön ayak addüksiyonundaki düzelme ile anteroposterior talus-1. metatars arası açı arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (29). Buna benzer şekilde orta ayak kavusundaki düzelmenin izlenmesinde lateral talus-1. metatars arası açı değerli bulunmaktadır (20,23,27). Biz çalışmamızda literatürde geniş kabul gören 4 radyolojik parametreyi izledik ve sonuçların anlamlı olduğunu tespit ettik ($p<0,001$).

Komplikasyon olarak ise ameliyat edilen 16 ayakta (%28,5) insizyon yerinde değişen derecelerde nekroz ve yara yeri açılması meydana geldi. Bütün hastalarda iyi yara takibi sonrası yara yerleri kapanmıştır. Posteromedial gevşetme ameliyatı sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri ayağın ön kısmının addüksiyon deformitesinin sürmesidir ve farklı serilerde %10-33 arasında bildirilmiştir (30,31). Bizim çalışmamızda 7 ayakta (%12,5) metatarsus adduktus deformitesi gelişmiştir.

Çalışmanın başlıca zayıf yönleri geriye dönük olması ve ileri dönem takip süresinin olmamasıdır.

Sonuç olarak, İPEV olgularında, yumuşak doku gevşetme prosedürlerinin klinik ve radyolojik olarak tatminkar sonuçları olduğunu göstermekle birlikte ileri dönemlerde rekürrens olabileceğinden iskelet olgunlaşması tamamlanana kadar hastaların izlenmesi gereklidir. Bu konuda ileriye dönük, karşılaştırmalı ve uzun dönemli çalışmaların sonuçları İPEV tedavisine ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Turco VJ. Surgical correction of the resistant club foot. One stage posteromedial release with internal fixation. A preliminary report. J Bone Joint Surg Am. 1971;53A: 477-97.
2. Nordin S, Aidura M, Razak S, Faisham W. Controversies in congenital clubfoot : literature review. Malays J Med Sci. 2002;9:34-40.
3. Saltzman CL, Fehrl MJ, Cooper RR, Spencer EC, Ponseti IV. Triple arthrodesis: twenty-five and forty-four-year average follow-up of the same patients. J Bone Joint Surg Am. 1999;81:1391-402.
4. Dietz FR. Treatment of a recurrent clubfoot deformity after initial correction with the Ponseti technique. AAOS Instr Course Lect. 2006;55:625-9.
5. Lourenço AF, Morcuende JA. Correction of neglected idiopathic club foot by the Ponseti method. J Bone Joint Surg [Br]. 2007;89-B:378-81.
6. Huang YT, Lei W, Zhao L, Wang J. The treatment of congenital club foot by operation to correct deformity and achieve dynamic muscle balance. J Bone Joint Surg [Br]. 1999;81-B:858-62.
7. El Barbary H, Abdel Ghani H, Hegazy M. Correction of relapsed or neglected clubfoot using a simple Ilizarov frame. Int Orthop. 2004;28:183-6.
8. Laaveg SJ, Ponseti IV. Long-term results of treatment of congenital club foot. J Bone Joint Surg [Am]. 1980;62-A:23-31.
9. Main BJ, Crider RJ, Polk M. The results of early operation in talipes equinovarus: a preliminary report. J Bone Joint Surg [Br]. 1977;59-B:337-41.
10. Bensahel H, Csukonyi Z, Desgrippes Y, Chaumien JP. Surgery in residual clubfoot: one-stage medioposterior release "à La Carte". J Pediatr Orthop. 1987;7:145-8.

11. Ramachandran M, Eastwood DM. Botulinum toxin and its orthopaedic applications. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2006;88-B:981-7.
12. Siapkara A, Duncan R. Congenital talipes equinovarus: a review of current management. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2007;89-B:995-1000.
13. Dunkley M, Gelfer Y, Jackson D, Parnell E, Armstong J, Rafter C. Mid-term results of a physiotherapist-led Ponseti service for the management of non-idiopathic and idiopathic clubfoot. *J Child Orthop*. 2015; 9(3):183-9.
14. McKay SD, Dolan LA, Morcuende JA. Treatment results of late-relapsing idiopathic clubfoot previously treated with the Ponseti method. *J Pediatr Orthop*. 2012; 32(4):406-11.
15. Richards BS, Faulks S, Rathjen KE, Karol LA, Johnston CE, Jones SA. A comparison of two nonoperative methods of idiopathic clubfoot correction: the Ponseti method and the French functional (physiotherapy) method. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(11):2313-21.
16. Turco VJ. Resistant congenital club foot: one-stage posteromedial release with internal fixation. *J Bone Joint Surg [Am]*. 1979;61-A:805-14.
17. Bocahut N, Simon AL, Mazda K, Ilharreborde B, Souchet P. Medial to posterior release procedure after failure of functional treatment in clubfoot: a prospective study. *J Child Orthop*. 2016;10:109-17.
18. Main BJ, Crider RJ, Polk M, Lloyd-Roberts GC, Swann M, Kamdar BA. The results of early operation in talipes equinovarus. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br*. 1977; 59B: 337-41.
19. Pirani S, Outerbridge H, Moran M, Sawatsky B. A method of evaluating virgin clubfoot with substantial interobserver reliability. POSNA (Abstract) 1995.
20. Cohen-Sobel E, Caesli M, Giorgini R. Long term follow up of clubfoot surgery; analysis of 44 patients. *J Foot Ankle Surg*. 1993;32:411-23.
21. Roye BD, Vitale MG, Gelijns AC, Roye DP Jr. Patient based outcomes after clubfoot surgery. *J Paediatr Orthop*. 2001;21(1):42-9.
22. Uglow MG, Clarke NMP. The functional outcome of staged surgery for the correction of talipes equinovarus. *J Paediatr Orthop*. 2000;20(4):517-23.
23. Prasad P, Sen RK, Gill SS, Wardak E, Saini R. Clinico-radiological assessment and their correlation in clubfeet treated with posteromedial soft-tissue release. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2009;33:225-9.
24. Cooper DM, Dietz FR. Treatment of idiopathic clubfoot. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1995;77:1477-89.
25. Hutchins PM, Foster BK, Paterson DC, Cole EA. Long term results of early surgical release in clubfeet. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1985; 67:791-9.
26. Thompson GH, Richardson AB, Westin GW. Surgical Management of resistant congenital talipes equinovarus. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1982;64:652-65.
27. Lau JH, Meyer LC, Lau HC. Results of surgical treatment of talipes equinovarus congenita. *Clin Orthop*. 1989;248:219-26.
28. Haasbeek JF, Weight JG. A comparison of long term results of posterior and comprehensive release in the treatment of clubfoot. *J Paediatr Orthop*. 1997;17(1):29-35.
29. Ponseti LV, EL-Khoury GY, Ippolito E, Weinstein SL. A radiographic study of skeletal deformities in treated clubfeet. *Clin Orthop*. 1981;160:30-42.
30. Green ADL, Lloyd-Roberts GC. Results of Early Posterior Release in Resistant Club Feet. *J Bone and Joint Surg*. 1985;67(B):583-93.
31. Nimityongskul P, Anderson LO, Herbert DE. Surgical Treatment of Club Foot: A Comparison of 2 Techniques. *Foot & Ankle*. 1992;13(3):116-124.

Ortopedi hekimlerinin istenmeyen perioperatif hipotermi hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi

Evaluation of knowledge levels and attitudes of orthopedic physicians about unwanted perioperative hypothermia

Ömer Faruk BORAN¹ , Ali Eray GÜNAY² 

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

² Kayseri Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Öz.

Amaç: İstenmeyen perioperatif hipotermi (İPH) çeşitli anestetik ajanların etki sürelerinin uzamasına, intraoperatif kan kaybı artışı nedeniyle kan transfüzyonu gereksiniminin artmasına, aritmiler gibi çeşitli kardiyak problemlerin ortaya çıkmasına, anestezi sonrası derlenme süresinin uzamasına, cerrahi yara yerinde enfeksiyon gelişme ihtimalinde artmaya ve hastanede kalış süresi ve maliyetinde artışa neden olabilir. Çalışmanın amacı, İPH gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde, ortopedi hekimlerinin bilgilerini değerlendirerek klinisyenlerin bu konudaki farkındalığını artırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma farklı hastanelerde, farklı pozisyonlarda çalışan toplam 201 ortopedi hekimi üzerinde Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce hekimlere çalışmanın amacı açıklanarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözlü onamları alındı. Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından literatürden yararlanarak geliştirilen ve katılımcıların demografik bilgilerini, perioperatif hipotermi farkındalığını, komplikasyonları ve korunma yöntemlerini sorgulayan 28 maddeden oluşan bir anket formu aracılığıyla toplandı.

Bulgular: Yaş ortalaması 34.14±8.10 olan katılımcıların, %44.3'ü asistan, %46.8'i uzman, %9.0'u ise öğretim üyesiydi. Çalışmaya katılan gönüllülerin sadece %18.5'i 10 yıl veya üzerinde mesleki deneyime sahipti. Dokuz asistan, sekiz uzman hekim olmak üzere toplam 17 (%8.5) katılımcının İPH konusunda eğitim aldıkları görüldü. İPH oluşum mekanizması hakkında bilgi sahibi olan katılımcı oranı ise sadece %18.9 olarak belirlendi. Katılımcılardan İPH hakkındaki bilgi düzeylerini 1-10 arasında puanlamaları istendiğinde, verdikleri puan ortalamasının 3.70±1.80 olduğu saptandı. Buna ek olarak, katılımcılar asistan (3.52±1.75), uzman (3.72±1.81) ve akademisyen (4.47±1.97) olarak gruplandırıldığında ise, en yüksek puanlamının akademisyen grubunda olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız ortopedistlerin İPH, İPH komplikasyonları ve önlenmesi hakkında bazı genel bilgilerinin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, büyük çoğunluğunun akademik eğitim süreçlerinde bu konu ile ilgili eğitim almadığını ortaya koymuştur. İPH'in önemi düşünüldüğünde özellikle cerrahi branşlarda çekirdek eğitim sürecinde İPH'la ilgili temel bilgilerin verilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipotermi, Çekirdek eğitim programı, Komplikasyon

Abstract

Background: Inadvertent perioperative hypothermia (IPH) may cause to increase of prolonged duration of action of various anesthetic agents, increased need for blood transfusion due to increased intraoperative blood loss, emergence of various cardiac problems such as arrhythmias, prolonged recovery time after anesthesia, increased probability of infection at the site of surgical wound, and cost of hospital stay. The aim of this study is to increase the awareness of clinicians about the prevention and treatment of inadvertent perioperative hypothermia by evaluating the knowledge of orthopedic surgeons.

Methods: The study was carried out between January and June 2018 in total 201 orthopedic physicians working in different positions in different hospitals. Before the study, the aim of the study was explained to the physicians and their oral informed consent was obtained. The data were collected through a questionnaire consisting of 28 items which were developed by the researchers from the literature and questioned the participants' demographic information, perioperative hypothermia awareness, complications and prevention methods.

Results: The mean age of the participants was 34.14 ± 8.10 and 44.3% were assistants, 46.8% were experts, and 9.0% were faculty members. Only 18.5% of the volunteers had 10 or more years of professional experience. A total of 17 (8.5%) participants, including 9 residents and eight specialist physicians, received training on unwanted perioperative hypothermia (IPH). Only 18.9% of participants were informed about the mechanism of IP formation. When the participants were asked to rate their knowledge on IPI between 1-10, their average score was 3.70 ± 1.80. In addition, when the participants were grouped as assistant (3.52 ± 1.75), expert (3.72 ± 1.81) and academician (4.47 ± 1.97), the highest score was found in the academician group.

Conclusion: Our study showed that orthopedists have some general knowledge about IPH, complications and prevention. However, it has been revealed that the majority of them do not receive education in the academic education process. Considering the importance of IPH, we think that it is necessary to give basic information about IPH especially in the core education process in surgical branches.

Keywords: Hypothermia, Core training program, Complications

**Sorumlu Yazar /
Corresponding Author**

Dr. Ömer Faruk Boran

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi
ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye

Tel: +90 505 285 58 44

E-mail: ofboran@ksu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 21/01/2019

Kabul tarihi / Accepted: 04/03/2019

Giriş

Tüm cerrahi hastaların yaklaşık %70'inde görülen istenmeyen perioperatif hipotermi (İPH), kısaca preoperatif dönemde (anestezi öncesi 1 saat) başlayan ve postoperatif döneme (anestezi sonrası ilk 24 saat) kadar geçen süre içinde vücut sıcaklığının 36°C'nin altına düşmesi olarak tanımlanabilir (1). İPH; yaş, kadın cinsiyet, vücut yüzeyi, ameliyatın tipi (orta büyük dereceli cerrahi girişim uygulanması), süresi, ortamın sıcaklığı, mekanik ventilasyon uygulama süresi, eşlik eden kronik hastalığı olanlar ve kombine rejyonel ve genel anestezi uygulanması gibi pek çok etiyolojik faktöre bağlı ortaya çıkabilmektedir (2,3). İPH; hipnotik ilaçlar ve noromuskuler blokerler gibi çeşitli anestetik ajanların etki sürelerinin uzamasına, intraoperatif kan kaybı artışı nedeniyle kan transfüzyonu gereksiniminin artmasına, aritmiler gibi çeşitli kardiyak problemlerin ortaya çıkmasına, anestezi sonrası derlenme süresinin uzamasına, cerrahi yara yerinde enfeksiyon gelişme ihtimalinde artmaya ve hastanede kalış süresi ve maliyetinde artışa neden olabilir (2-5). İPH gelişiminin önlenmesindeki en kritik olayların başında farkındalık gelmektedir. Bu amaçla uygulanacak yöntemleri tanısal ve engelleyici uygulamalar olarak sınıflandırabiliriz (2,3). Tanısal yöntemlerin başında hastaların monitörizasyonu gelmektedir. Amerika Anestezi Derneğinin (ASA) önerisine göre vücut sıcaklığı değişikliği konusunda risk altında olan tüm hastalara sıcaklık monitorizasyonu yapılmalıdır. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği istenmeyen perioperatif hipotermi önlenmesi rehberi ise "30 dakikanın üzerinde girişim uygulanacak tüm hastalar için sıcaklık monitorizasyonu yapılmalıdır" demektedir (2). Sıcaklık monitorizasyonu amacıyla; timpanik membran, nazofarenks, özofagus alt ucu, cilt/aksiler bölge, mesane ve pulmoner arter kateteri kullanılabilir. Ancak seçim hastaya, uygulanan anestetik yöntem ve hastanın bilinç durumu gibi değişkenlere göre modifiye edilmelidir (6). İPH'in önlenmesinde pasif yalıtımın yanısıra "forced-air" (sıcak hava üflemeli) sistemler, elektrikli örtüler (rezistif sistemler), radyant ısıtıcılar, intravenöz sıvı, kan, kan-ürünü ısıtıcıları, ısı-nem değiştirici filtreler ve negatif basınçlı ısıtma gibi yöntemler kullanılabilir (2). İPH gelişiminin önlenmesindeki kritik faktörlerden birisi de sağlık profesyonellerinin antite ile ilgili farkındalığıdır (3). Bu çalışmanın amacı, İPH gelişiminin önlenmesinde ve tedavisinde ortopedi uzmanlarının bilgilerini değerlendirerek klinisyenlerin bu konudaki farkındalığını arttırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (No: 2018 /19) tarafından onaylandıktan sonra farklı eğitim durumunda, farklı hastanelerde ve farklı pozisyonlarda çalışan toplam 201

hekimin katılımıyla Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce hekimlere çalışma

nın amacı açıklanarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve sözlü onamları alındı. Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından literatürden yararlanarak geliştirilen ve katılımcıların demografik bilgilerini, perioperatif hipotermi farkındalığını, komplikasyonları ve korunma yöntemlerini sorgulayan 28 maddeden oluşan bir anket formu aracılığıyla toplandı. Veriler yüzyüze görüşme yöntemi ile toplanmaya çalışıldı, yüzyüze görüşmenin mümkün olmadığı durumlarda ise yanıtlar telefon ya da e-posta aracılığıyla toplandı. Veri toplama formu demografik (5 soru) sorular, perioperatif hipotermi ve ısı ölçümü ile ilgili genel sorular (16 soru) ve İPH'ye yaklaşımla ilgili düzeyini ölçmeye yönelik (7 soru) toplam 28 sorudan oluşmaktaydı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS for Windows, sürüm 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çoklu grupların karşılaştırılması amacıyla ANOVA yöntemi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalar Tukey (HSD) yöntemiyle yapıldı.

Bulgular

Ankete toplam 201 ortopedi hekimi katılmış ve katılımcıların tamamı bütün soruları yanıtlamıştır. Yaş ortalaması 34.14 ± 8.10 olan katılımcıların, %44.3'ü asistanlardan, %46,8'i uzmanlardan ve %9,0'u ise öğretim üyelerinden oluşmaktaydı. Diğer sağlık kurumlarına oranla en fazla katılımcı Eğitim ve Araştırma hastanelerinden (41.6%). On yıl veya üzerinde mesleki deneyime sahip olan katılımcılar çalışmaya katılan gönüllülerin sadece %18.5'ini oluşturmaktaydı. Katılımcıların demografik verileri Tablo 1'de gösterildiği gibidir. Katılımcıların sadece 17'si (%8.5) İPH konusunda eğitim aldığını ifade ederken, eğitim alan hekimlerin dokuzunun asistan hekim, sekizinin ise uzman hekim olduğu görüldü. Katılımcıların sadece 18.9%'unun İPH'in oluşum mekanizması hakkında bilgi sahibi olduğunu ifade etmesi önemli bir bulgu olarak belirlenmiştir. Katılımcılardan İPH hakkındaki bilgi düzeylerini 1-10 arasında derecelendirmeleri istendiğinde, verdikleri puan ortalamasının 3.70 ± 1.80 olduğu saptandı. Buna ek olarak, katılımcılar asistan (3.52 ± 1.75), uzman (3.72 ± 1.81) ve akademisyen (4.47 ± 1.97) olarak gruplandırıldığında ise, en yüksek puanlamanın akademisyen grubunda olduğu görüldü. Katılımcıların İPH oluş mekanizması ile ilgili bilgi düzeyleri sorgulandığında ve katılımcıların mesleki statüsüne göre göre yanıtları incelendiğinde, akademisyenlerin %11.76'sinin İPH

oluşum mekanizmasını bildiği, bu oranın uzmanlarda ise %13.04 olduğu görüldü.

Ameliyathanede lokal anestezi altında opere edilen hastalara rutin vücut monitorizasyonu yapılmasının gerekliliği sorgulandığında asistanların %55'i, uzmanların ise %59.5'i gerekli olmadığını belirtirken, akademisyenlerin %61.2'si kesinlikle gereklidir yanıtını verdiği ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu belirlendi ($p<0.05$). Perioperatif hipotermi yara enfeksiyonu riskini artırma durumu sorgulandığında asistanların ve uzmanların çoğunun (sırasıyla; %69.6, %60.6) hayır yanıtını, akademisyenlerinin çoğunun (%66.7) ise evet yanıtını verdiği görüldü ($p<0.05$). Uzmanlık düzeyine göre grupların sorulara verdiği diğer yanıtlar Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Ortalama± SS		
Yaş (yıl)	34.14±8.10		
Demografik özellikler	n	%	
Çalıştığı kurum	Devlet Hastanesi	38	19.3
	Eğitim ve Araştırma Hastanesi	84	41.6
	Üniversite Hastanesi	73	36.1
	Özel Hastane	6	3.0
Mesleki deneyim (yıl)	0-3 yıl	61	30.3
	4-6 yıl	52	25.9
	7-10 yıl	52	25.4
	11-15 yıl	18	9.0
	>16 yıl	19	9.5
Unvanı	Asistan hekim	89	44.3
	Uzman hekim	94	46.8
	Akademisyen hekim	18	9.0

Tablo 2. Katılımcıların perioperatif hipotermi, ısı ölçümü ve hipotermiye yaklaşımla ilgili sorulara verdikleri cevaplar

Katılımcı yanıtları	Ortalama±SS		
Perioperatif hipotermi hakkında bilgi düzeyiniz (1-10 arası)	3.70±1.80		
Katılımcı yanıtları	n	%	
Perioperatif hipotermi konusunda eğitim müfredat içeriğinde bir eğitim aldınız mı?	Evet	17	8.5
	Hayır	150	74.6
	Anımsamıyor	34	16.9
Daha önce perioperatif hipotermi terimini hiç duydunuz mu?	Evet	118	58.7
	Hayır	65	32.3
	Anımsamıyor	18	9.0
Ameliyathane odasının ideal sıcaklığı kaç °C olmalıdır?	17-18 °C	46	22.9
	19-20 °C	105	52.2
	21-24 °C	50	24.9
Sizce ameliyathanede LAA opere ettiğiniz hastalarının rutin vücut ısı monitorizasyonları yapılması gerekli midir? Gerekli ise vücut sıcaklık takibinin ne zamandan itibaren yapılması gerekir?	Yapılmasa da olur	112	55.7
	Kesinlikle gerekli değildir	21	10.4
	Kesinlikle gereklidir	68	33.8
	Ameliyathaneye girdiği andan itibaren	73	36.1
	Cerrahi bekleme salonunda	61	30.5
Sizce hastaların vücut ısılarının en doğru şekilde ölçülebileceği yer neresidir?	İşleme başlandığı andan itibaren	32	16.0
	İşlemin ilk 15. Dakikasında	20	9.9
	İşlemin ilk 30. Dakikasında	8	4.0
	İşlemin ilk 60. Dakikasında	7	3.5
	Özefagus	36	17.9
Perioperatif hipotermi'nin hangi mekanizmalarla oluştuğunu biliyor musunuz?	Timpanik membran	108	53.7
	Aksilla	34	16.9
	Mesane	16	8.0
	Cilt	7	3.5
	Evet	38	18.9
Perioperatif hipotermi'nin hangi mekanizmalarla oluştuğunu biliyor musunuz?	Hayır	126	62.7
	Anımsamıyorum	37	18.4

Perioperatif hipotermi hastada oluşturabileceği komplikasyonları biliyor musunuz?	Evet	40	19.9
	Hayır	120	59.7
	Anımsamıyorum	41	20.4
Sizce perioperatif hipotermi kanama miktarını artırır mı?	Evet	125	62.2
	Hayır	76	37.8
Sizce perioperatif hipotermi yara enfeksiyon riskini artırır mı?	Evet	123	61.2
	Hayır	78	38.8
Perioperatif hipotermi ilaç metabolizmasını etkiler mi?	Evet	177	88.1
	Hayır	24	11.9
Perioperatif hipotermi ilaç metabolizması üzerine ne şekilde etkisi olabilir?	İlacın eliminasyonu etkilenir, artık etki artar	59	29.4
	İlacın intravasküler yayılımını engeller, etki geç başlar ve maksimum etki azalır	133	66.2
	İlacın intravasküler yayılımını hızlandır, etki erken başlar ve maksimum etki artar	9	4.5
Perioperatif hipotermi görülme oranı ne kadardır?	<10%	106	52.9
	10.1-25%	61	30.3
	25.1-40%	22	10.9
	>40.1%	12	5.9
Monitörize edilmeyen hasta normal vücut ısısına sahip olabilir mi?	Daima	10	5.0
	Sıklıkla	160	79.6
	İmkansız	31	15.4
Hastalarınıza rutin ısı ölçümü yapıyor mu?	Yapılmıyor	164	81.6
	Ben yapıyorum	8	4.0
	Anestezi yapıyor	19	9.5
	Yardımcı sağlık personeli yapıyor	10	5.0
Cerrahi hipotermiyi tercih ettiğiniz durum var mı?	Yok	124	61.7
	Var	77	38.3
Hastaların ısıtılmasında hangi yöntemi tercih ediyorsunuz ?	Isıtılmıyor	28	14.0
	Sıcak üfleme sistemi	96	47.8
	Sıcak su torbası	6	3.0
	Radyan ısıtıcı	28	13.9
	IV sıvıların ısıtılması	3	1.5
	Elektrikli battaniye	40	19.9

Tablo 3. Farklı statüdeki katılımcıların perioperatif hipotermi, ısı ölçümü ve hipotermiye yaklaşımlarının karşılaştırılması

Sorular	Asistan n=89		Uzman n=94		Akademisyen n=18		p	
	Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS			
Perioperatif hipotermi hakkında bilgi düzeyiniz (1-10 arası)	3.52±1.75		3.72±1.81		4.47±1.97		0.14	
Sorular	n=89	%	n=94	%	n=18	%	p	
Perioperatif hipotermi konusunda eğitim müfredat içeriğinde bir eğitim aldınız mı?	Evet	9	10.1	8	8.5	-	-	0.11
	Hayır	71	79.8	66	70.3	12	66.6	
	Anımsamıyorum	9	10.1	20	21.2	6	33.4	
Daha önce perioperatif hipotermi terimini hiç duydunuz mu?	Evet	47	52.8	59	62.7	12	66.6	0.23
	Hayır	30	33.8	29	30.8	6	33.3	
	Anımsamıyorum	12	13.4	6	6.5	-	-	
Ameliyathane odasının ideal sıcaklığı kaç °C olmalıdır?	17-18 °C	16	17.9	24	25.5	8	44.4	0.16
	19-20 °C	49	55.2	46	49.0	10	55.6	
	21-24 °C	24	26.9	24	25.5	-	-	
Sizce ameliyathanede lokal anestezi altında opere ettiğiniz hastalarınızın rutin vücut ısı monitorizasyonları yapılması gerekli midir?	Yapılmasa da olur	49	55.0	56	59.5	7	38.8	0.04
	Kesinlikle gerekli değildir	5	5.6	14	14.9	-	-	
	Kesinlikle gereklidir	35	39.3	24	25.6	11	61.2	

Gerekli ise vücut sıcaklık takibinin ne zamandan itibaren yapılması gerekir?	Ameliyathaneye girdiği andan itibaren	34	38.2	33	35.1	-	-	0.05
	Cerrahi bekleme salonunda	34	38.2	36	38.2	9	61.1	
	İşleme başladığı andan itibaren	16	17.9	8	8.5	9	38.9	
	İşlemin ilk 15. Dakikasında	5	5.7	17	18.2	-	-	
	İşlemin ilk 30. Dakikasında	-	-	-	-	0	0	
	İşlemin ilk 60. Dakikasında	-	-	-	-	-	-	
Sizce hastaların vücut ısılarının en doğru şekilde ölçülebileceği yer neresidir?	Özefagus	16	17.9	18	19.1	-	-	0.07
	Timpanik membran	57	64.0	42	44.6	10	55.7	
	Aksilla	9	10.2	18	19.5	8	44.3	
	Mesane	7	7.9	9	9.5	-	-	
	Cilt	-	-	5	5.3	-	-	
Perioperatif hipotermi hangi mekanizmalarla oluştuğunu biliyor musunuz?	Evet	9	10.1	12	12.7	-	-	0.62
	Hayır	66	74.1	66	70.3	13	72.2	
	Anımsamıyorum	14	15.8	16	17.0	5	27.8	
Perioperatif hipotermi hastada oluşturabileceği komplikasyonları biliyor musunuz?	Evet	14	15.7	21	22.3	-	-	0.81
	Hayır	59	66.4	55	58.5	12	66.6	
	Anımsamıyorum	16	17.9	18	19.2	6	33.4	
Sizce perioperatif hipotermi kanama miktarını artırır mı?	Evet	54	60.6	58	61.7	5	27.7	0.74
	Hayır	35	39.4	36	38.3	13	72.3	
Sizce perioperatif hipotermi yara enfeksiyon riskini artırır mı?	Evet	62	69.6	57	60.6	6	33.3	0.01
	Hayır	27	30.4	37	39.4	12	66.7	
Perioperatif hipotermi ilaç metabolizmasını etkiler mi?	Evet	78	87.6	85	90.4	13	72.2	0.26
	Hayır	11	12.4	9	9.5	5	27.8	
Perioperatif hipotermi ilaç metabolizması ne şekilde etkisi olabilir?	İlacın eliminasyonu etkilenir, artık etki artar	20	22.4	26	27.6	8	44.4	0.31
	İlacın intravasküler yayılımını engeller, etki geç başlar ve maksimum etki azalır	68	76.5	63	67.1	10	55.6	
	İlacın intravasküler yayılımını hızlandır, etki erken başlar ve maksimum etki artar	-	-	5	5.3	0	0	
Perioperatif hipotermi görülmeye oranı ne kadardır?	<10%	40	44.9	55	58.5	12	66.7	0.04
	10.1-25%	38	42.6	21	22.3	6	33.3	
	25.1-40%	7	7.8	12	12.7	-	-	
	>40.1%	5	5.6	6	6.5	-	-	
Monitörize edilmeyen hasta normal vücut ısısına sahip olabilir mi?	Daima	6	6.7	8	8.6	0	0	0.25
	Sıklıkla	74	83.1	68	72.3	13	72.2	
	İmkansız	9	10.2	18	19.1	5	27.8	
Hastalarınıza rutin ısı ölçümü yapıyor mu?	Yapılmıyor	71	79.8	79	83.9	11	61.0	0.20
	Ben yapıyorum	6	6.8	-	1.1	-	-	
	Anestezi yapıyor	7	7.8	10	10.6	7	39.0	
	Yardımcı sağlık personeli yapıyor	5	5.6	5	5.5	-	-	
Cerrahi hipotermiyi tercih ettiğiniz durum var mı?	Yok	55	61.7	60	63.9	7	38.8	0.24
	Var	34	38.3	34	36.1	11	61.2	
Hastaların ısıtılmasında	Isıtılmıyor	-	-	12	12.7	9	50.0	0.01

hangi yöntemi tercih ediyorsunuz?	Sıcak üfleli sistem	43	48.2	51	54.2	-	-
	Sıcak su torbası	-	-	5	5.3	9	50.0
	Radyan ısıtıcı	18	20.8	13	13.8	-	-
	IV sıvıların ısıtılması	5	5.6	-	2.3	-	-
	Elektrikli battaniye	23	25.4	13	14.0	-	-

Tartışma

Kısaca İPH, anestezi öncesi 1 saat, anestezi sonrası 24 saatlik süreç içerisinde vücut sıcaklığının 36°C'nin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (1,2). Katılımcıların cevapları değerlendirildiğinde genel itibarıyla işlem öncesi dönemde hastaların ısıtılması gerektiği konusunda bilinçli olduklarını gördük. Ancak İPH gelişim mekanizmaları ve İPH'a bağlı komplikasyonlar hakkında genel bir bilgi eksikliği olduğu görülmekteydi. Bu durum uzmanlık düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise akademik ilerleme düzeyi ile bilgi seviyesi arasında fark olmadığı görüldü. Duman ve arkadaşlar bir üniversite hastanesi ameliyathanesinde ortopedik cerrahi işlem uygulanan ve ameliyat süresi 60 dk ve üzeri olan hastaların İPH durumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, İPH'nin ortopedi hastalarında sık olarak görüldüğünü ve hipotermi önlenmesi amacı ile ameliyat sırasında vücut sıcaklığı takiplerinin sık yapılması ve hastaların ısıtılmasının rutin bir uygulama olarak kullanılması önerilmektedirler (3). Bu durumun pek çok sebebinin olduğu açıktır. Ancak çalışmamızın amacında vurguladığımız üzere sebeplerden biride sağlık profesyonellerinin durumla ilgili farkındalığı gelmektedir. Literatürde konu genelde ameliyathanelerde farklı cerrahi girişimlerde İPH görülme sıklığı açısından değerlendirilmeye alınmış olup (3,4,7-9) klinisyenlerin İPH farkındalığı ile ilgili yapılmış bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğimizde çalışmamız konuyu cerrah farkındalığı açısından değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda görüldüğü üzere klinisyenler konu ile ilgili akademik gelişim süreçlerinde herhangi bir eğitim almamakta ve yeterli bilgiye sahip olmamaktadırlar. Duman ve ark çalışmalarında ortopedi hastalarında İPH görülme sıklığının 69.8%, Prado ve arkadaşları ise 85.7% olduğunu vurgulamışlardır (3). Aksu ve ark ise yine bir üniversite hastanesinde bir aylık sürede genel ameliyathane İPH oranlarını değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların 45.7%'sinde İPH görüldüğünü vurgulamışlardır (10). Çalışmamızda katılımcılar İPH görülme sıklığı ile ilgili sorulara verdikleri cevap açısından değerlendirildiğinde sadece 6.1%'lik kısmının hipotermi sıklığı ile ilgili farkındalığı olduğu tespit edildi. Ayrıca bu durum klinisyenlerin akademik durumları açısından değerlendirildiğinde de farklı değildi ve tüm gruplarda farkındalık düzeyinin düşük olduğu görüldü (Tablo 3). İPH, çeşitli ilaçların ve anaestezik ajanların etki sürelerinin uzamasına (2), intraoperatif kan kaybı artışına (11),

cerrahi yara yerinde enfeksiyon gelişme ihtimalinde artmaya (12) ve hastanede kalış süresi ve maliyet artışına (3) neden olabilmektedir. Katılımcılar İPH'in komplikasyonlar üzerinde etkileri açısından değerlendirildiğinde katılımcıların İPH'in komplikasyonlarını sadece 18.9%'unun bildiğini ifade etmelerine rağmen kanama artışı, yara yeri enfeksiyonunda artış gibi komplikasyonlarla ilgili sorular sorulduğunda tüm sorular için katılımcıların 60%'lık kısmının

doğru bilgiye sahip olduğu görüldü. Ancak akademik seviyeleri göz önünde bulundurulduğunda uzmanlık öğrencisi ve uzman düzeyinde bulunan katılımcıların konu hakkındaki doğru bilgiye sahip olma oranlarının akademisyenlerden daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumun altında yatan sebeplerden birinin hiçbir akademisyenin konu ile ilgili eğitim müfredatlarında eğitim almaması olduğunu düşündük. Ancak konu ile ilgili literatürde çalışmamıza benzer bir makale olmaması nedeniyle bu durum yeterince tartışılmamıştır.

İPH açısından hasta monitörizasyonu amacıyla farklı bölgeler kullanılabilir. Ancak hastanın şuuru durumu, cerrahi uygulanan bölge, kullanılacak yöntemin maliyeti ve komplikasyonları gibi faktörler seçim esnasında göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin Pulmoner Arter Kateteri, merkez sıcaklığının en doğru ölçülebileceği bölge olmasına rağmen, invazivliği ve kateter maliyeti nedeniyle yoğun hemodinamik izlem gerektiren hastalar için kullanılması uygundur (2). Mesane ise yetersiz idrar çıkışından yada batınla ilgili girişimlerden etkilenebilmektedir (6). Timpanik yol ise sıcaklığın invaziv olmayan ölçümünü sağlayabilmektedir (2). Çalışmamızda katılımcıların sıklıkla tercih ettikleri monitörizasyon yolunun timpanik bölge olduğu görüldü. Bu durumun temel nedeninin ortopedik cerrah işlemlerin genelde rejyoner anestezi ile yapılabilmesine bağlandı. Bu tip hastalarda kullanılacak alternatif bir tercihin de aksiller bölge olduğu ancak doğru ölçümler alınabilmesi için ölçüm cihazının aksiller arterin üzerinde olması ve kolun hasta tarafından sabit tutulması gerektiği için tercih edilmediğini düşündük.

İPH'nin önlenmesinde pasif yalıtımın yanısıra forced-air" (sıcak hava üfleli) sistemler, elektrikli örtüler (rezistif sistemler), radyant ısıtıcılar gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir (13-16). Bu amaçla en sık kullanılan yöntem forced-air" (sıcak hava üfleli) sistemlerdir (16). Çalışmamızda da katılımcıların hemen hemen yarıya yakınının (47.8%) sıcak hava üfleli sistemler ile

hastaları ısıtmayı tercih ettiğini gözlemledik.

Çalışmamızın zayıf yönü sadece ortopedistler üzerinde yapılmış olmasıdır. Ancak farklı cerrahi branşlarda verilen eğitim müfredatının birbirinden farklı olması nedeniyle çalışmanın birden farklı branş üzerinde yapılması halinde grup homojenitesini sağlamıyacağımızı düşündüğümüz için tek bir cerrahi branşta değerlendirme yapıldı. Çalışmamızın zayıf yönü sadece ortopedistler üzerinde yapılmış olmasıdır. Ancak farklı cerrahi branşlarda verilen eğitim müfredatının birbirinden farklı olması nedeniyle çalışmanın birden farklı branş üzerinde yapılması halinde grup homojenitesini sağlamıyacağımızı düşündüğümüz için tek bir cerrahi branşta değerlendirme yapıldı. Ayrıca çalışmamızda mümkün olduğunca çok sayıda ortopedistle yüz yüze yada telefon ve e-mail yoluyla görüşmeye çalıştık ancak yine de katılım istediğimiz seviyede değildi. Bu nedenle, ilgili alanda kurulan derneklerin bu tip anketlerin yapılmasında destek olmalarının daha yüksek katılım oranları sağlayacağını düşünüyoruz.

Sonuç








Çalışmamız ortopedistlerin İPH, İPH komplikasyonları ve önlenmesi hakkında bazı genel bilgilerinin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, büyük çoğunluğunun akademik eğitim süreçlerinde bu konu ile ilgili eğitim almadığını ortaya koymuştur. İPH'nin önemi düşünüldüğünde özellikle cerrahi branşlarda çekirdek eğitim sürecinde İPH'la ilgili temel bilgilerin verilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Sajid MS, Shakir AJ, Khatri K, Baig MK. The role of perioperative warming in surgery: a systematic review. Sao Paulo Med J 2009; 127: 231-237.
2. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Yönetim Kurulu. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği İstenmeyen Perioperatif Hipoterminin Önlenmesi Rehberi. Turk J Anaesth Reanim 2013; 41: 188-190.
3. Duman AY, Yılmaz E. Ortopedi ameliyatlarında perioperatif hipotermi insidansı ve risk etmenleri. Cukurova Med J 2016; 41: 687-694.
4. Frank MS, Tran MK, Fleisher Lee A, Elrahmany KH. Clinical importance of body temperature in the surgical patient. Journal of Thermal Biology 2000; 25: 151-155.
5. Doufas AG. Consequences of inadvertent perioperative hypothermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003; 17: 535-549.
6. Hart RS, Bordes B, Hart J, Corsino D, Harmon D. Unintended perioperative hypothermia. Ochsner J 2011; 11: 259-270.
7. Williams M, El-Houdiri Y. Inadvertent hypothermia in hip and knee total joint arthroplasty. J Orthop 2018; 15: 151-158.
8. Mehta OH, Barclay KL. Perioperative hypothermia in patients undergoing major colorectal surgery. ANZ J Surg 2014; 84: 550-555.
9. McSwain JR, Yared M, Doty JW, Wilson SH. Perioperative hypothermia: Causes, consequences and treatment. World J Anesthesiol 2015; 27; 4: 58-65.
10. Aksu C, Kuş A, Gürkan Y, Solak M, Tokar K. Kocaeli Üniversitesi Ameliyathanesi Postoperatif Hipotermi İnsidansı Araştırması. Turk J Anaesth Reanim 2014; 42: 66-70.
11. Caspers M, Schäfer N, Fröhlich M, Bauerfeind U, Bouillon B, Mutschler M, Maegle M. How do external factors contribute to the hypocoagulable state in trauma-induced coagulopathy? - In vitro analysis of the lethal triad in trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2018; 26: 66.
12. Mohib Y, Zahid M, Ashraf I, Noordin S. Does hypothermia really contribute to infection in hip and knee arthroplasty? A tertiary care experience. International Journal of Surgery Open 2017; 8: 15-17.
13. Matsuzaki Y, Matsukawa T, Ohki K, Yamamoto Y, Nakamura M, Oshibuchi T. Warming by resistive heating maintains perioperative normothermia as well as forced air heating. Br J Anaesth 2003; 90: 689-691.
14. Kumar S, Wong PF, Melling AC, Leaper DJ. Effects of perioperative hypothermia and warming in surgical practice. Int Wound J 2005; 2: 193-204.
15. Taguchi A, Akilic CF, Ahluwalia A, Sessler DI, Kurz A. Negative pressure rewarming vs forced air warming in hypothermic postanesthetic volunteers. Anesth Analg 2001; 92: 261-266.
16. Cobbe KA, Di Staso R, Duff J, Walker K, Draper N. Preventing inadvertent hypothermia: comparing two protocols for preoperative forced air warming. J Perianesth Nurs 2012; 27: 18-24.

Açık parsiyel nefrektomi deneyimlerimiz ve literatürün gözden geçirilmesi

Our experiences of the open partial nephrectomy and review of the literature

Erbay Tümer¹ , Mehmet Eflatun Deniz¹ , Umud Ünal¹ , Güçlü Gürten¹ , Adem Altunkol¹ , Nevzat Can Şener¹ ,
Zafer Gökhan Gürbüz¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Adana, Türkiye

Öz.

Amaç: Böbrek kanseri tüm ürolojik kanserler içerisinde üçüncü sırada olmasına rağmen mortalitesi en yüksek olanıdır. Görüntüleme tekniklerinin artması ile görüme sıklığı artmaktadır. Böbrek kitlelerinde parsiyel nefrektomi; radikal nefrektomi ile eşit onkolojik sonuçlar göstermesi ile uygun renal kitlelerde gereksiz organ kaybını önlemektedir. Biz bu çalışmamızda kliniğimizde renal kitle nedeniyle yapılan açık parsiyel nefrektomi (APN) sonuçlarımızı değerlendirmeyi amaçladık.
Materyal ve Metod: Kliniğimizde Ocak 2011- Temmuz 2017 yılları arasında renal kitle nedeni ile APN yapılan hastaların dosyalarını retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların tümör çapı, hastanede kalış süresi, patoloji sonuçları, post-operatif takiplerini değerlendirdik.
Bulgular: Yaş ortalaması 54 ± 1.2 yıl olan 69(%52.2)'ü erkek, 63(%43.8)'ü kadın toplam 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 64 (%48.4)'ünün kitlesi sol tarafa iken 68(%51.6)'inde sağ tarafa idi. Patoloji sonuçlarında ise 132 hastanın 106 'sı (%79.1) renal hücreli karsinom (RCC), 12'si (%8.9) anjiomyolipom, 5'i (%3.7) apse-kronik pyelonefrit, 5'i (%3.7) onkositoma, 3'ü (%2.2) leiomyoma ve 1'i (%0.75) malign epitelyal tümör olarak raporlandı. 3 (%2.2) hastada cerrahi sınır pozitif olarak raporlandı. Ancak hiçbir hastanın takiplerinde lokal nüks veya sistemik metastaz saptanmadı.
Sonuç: Böbrek koruyucu cerrahide, hemoraji çok ciddi bir komplikasyondur. Hemorajiyi engellemek için klasik yöntem olan geçici klemplemenin yanında, parankim kompresyonunun da etkin ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Böbrek kanseri, parsiyel nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi

Abstract

Background: Kidney cancer has the highest mortality in despite of being the 3rd most common types of urological cancers. The increase in the number of imaging techniques increases the rate of incidence. Partial nephrectomy in renal masses demonstrates similar oncologic outcomes with radical nephrectomy which preventing unnecessary organ loss in appropriate renal masses. In this study, we aimed to evaluate our results of open partial nephrectomy (OPN) in our clinic due to renal mass.

Methods: We retrospectively evaluated the files of patients who underwent open partial nephrectomy for renal masses between January 2011 and July 2017 in our clinic. We assessed our patients' tumor size, duration of hospital stay, pathology results, and postoperative follow-up.

Results: A total of 132 patients were enrolled in the study. The mean age was 54 ± 1.2 years and 69 of these patients were male (52.2%) and 63 were female (43.8%). The mass was on the left side of 64 (48.4%) of these patients and 68 (51.6%) on the right side. In pathology results, 106 (79.1%) renal cell carcinoma (RCC), 12 (8.9%) angiomyolipoma, 5 (3.7%) abscess-chronic pyelonephritis, 5 (3.7%) oncocytomas, 3 (2.2%) leiomyomas, 1 (0.75%) malignant epithelial tumor were reported in 132 patients. 3 (2.2%) patients were reported to have positive surgical margin. However no local recurrence or systemic metastasis was detected in any of the patients.

Conclusions: In nephron sparing surgery, haemorrhage is a very serious complication. In our opinion, parenchymal compression can be used as an effective and reliable method besides the temporary clamp, which is the classical method to prevent hemorrhage.

Key words: renal tumor; partial nephrectomy; nephron sparing surgery

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Adem Altunkol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Dr. Mithat Özhan Bulvarı Kışla Mah. 4522 Sok. No:1 Yüreğir, Adana, Türkiye

Tel: +90 507 607 45 72

E-mail: ademaltunkol@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:29/12/2018

Kabul tarihi / Accepted: 25/02/2019

Giriş

Böbrek tümörü Avrupa'da tüm kanserler içerisinde %2-3 oranında görülmektedir(1). Ürolojik kanserler içerisinde ise prostat ve mesane kanserinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Ancak ürolojik kanserler içerisinde %40 mortalite oranı ile mortalitesi en yüksek kanser olarak bilinmektedir. Her yıl Avrupa'da yaklaşık 84.000 yeni vaka ve 34.000 ölüm bildirilmektedir (2). Böbrek tümörü insidansı son iki dekatta giderek artmaktadır (3). Etiyolojide sigara kullanımı, obezite ve hipertansiyon suçlanmaktadır(4).

Böbrek tümör tanısı genellikle klasik olarak yan ağrısı, batında ele gelen kitle ve hematüri triadı olarak bilinmektedir. Tanıda geleneksel olarak ultrasound (USG), kontrastlı bilgisayarlı tomografi(BT) ve magnetik rezonans (MR) kullanılmaktadır (5). Avrupa üroloji Birliği (EAU) kılavuzunda renal kitlelerde cerrahi öncesi kontrastlı multi-fazik BT çekilmesi önerilmektedir (6). Tanı araçlarının yaygınlaşması ve ulaşımın kolaylaşması nedeni ile renal kitleler daha erken dönemde saptanabilmektedir. Bu nedenle yeni tanılar genellikle erken evrede olmaktadır (7).

Günümüzde büyük olmayan (<7 cm) renal kitlelerde ilk tedavi seçeneği olarak nefron koruyucu cerrahi olarak adlandırılan parsiyel nefrektomi (PN) yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle soliter böbrek, bilateral renal kitle gibi durumlarda hastanın sağ kalımına direkt etki etmektedir. EAU kılavuzunda 7cm den küçük soliter renal kitlelerde PN önerilmektedir(8). Böbrekteki kitlenin parsiyel şansını değerlendirmek adına C-index, Padua ve Nephrometry skoru gibi diyagramlar geliştirilerek evrensel bir değerlendirme çabası oluşmuştur (9,10,11). PN zaman içerisinde ürologlar tarafından ilgi görmüş; ilk zamanlarda açık operasyon ile yapılan vakalar artık minimal invaziv (laparoskopik veya robot yardımcı) olarak da yapılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde renal kitle nedenli açık PN (APN) yapılan hastaların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak üroloji kliniğinde Ocak 2011-Temmuz 2017 arasında renal kitlelere yönelik PN yapılan hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, perioperatif bulgular ve postoperatif takip sonuçları değerlendirildi. Renal kitlenin büyüklüğünü, lokalizasyonunu, damar ve toplayıcı sistemle ilişkisini göstermek için kontrastlı BT ve/veya MR görüntüleri ve raporları incelendi. Bir hastaya ait MRI'nın transvers ve koronal kesit görüntüleri şekil 1 ve 2 de gösterildi. Hastaların operasyon öncesi görüntülemeleri Nephrometry skoru ile

değerlendirildi (9).

Operasyon yapılacak hastaların öykü fizik muayene, preoperatif ve postoperatif tam kan sayımı, kan üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri gözden geçirildi. Hastaların tamamına flank pozisyonunda extraperitoneal yaklaşımla APN uygulandı.

Ameliyat Tekniği: Tüm hastalara flank insizyon uygulandı. Gereken hastalara böbreğin ve kitlenin durumuna göre 11 veya 12. kot rezeksiyonu uygulandı. Böbrek etraf dokudan diseke edilip renal pedikül ortaya konulup kontrol edilebilecek hale getirildi. Kitlenin normal böbrek parankim sınırı elektrokoter ile işaretlenip ardından ikinci cerrahın manuel olarak böbrek parankimine baskı uygulaması ile kitle etrafı serbest kalacak şekilde iskemi olmadan kitle elektrokoter ve makas yardımı ile enükle edilecek şekilde PN uygulandı. Enükleasyon sonrasında pelvikalisijel sistemin açılması şüphesi durumunda yerleştirilen üreter kateteri ile kontrol edildi. Pelvikalisijel sistem ve parankimin ayrı ayrı sütürasyonu ile operasyon tamamlandı. Parankim ve pelvikalisijel sistem sütürasyonu emilebilir sütür kullanılarak sekiz sütür tekniği ile kapatıldı.

Taburculuk sonrasında hastalar 6. ayda ve sonrasında yıllık rutin kontrollerine çağrıldı. Her kontrolde hastalar, tam idrar tetkiki, üre ve kreatinin, tüm batın BT sonuçları ile değerlendirildi.

Bulgular

Yaş ortalaması 54 ± 1.2 yıl olan 69(%52.2)'u erkek, 63(%43.8)'ü kadın toplam 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 64 (%48.4)'ünde kitle sol tarafında iken 68(%51.6)'inde sağ tarafta idi. Hastaların preoperatif özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Preoperatif BT incelemesinde ortalama tümör çapı 43.9 ± 1.6 mm olarak ölçüldü. Görüntülenen kitlelerin 83 (%62.8)'ü alt pol, 31(%23.4)'i orta pol ve 18 (%13.6)'i üst polde yerleşim göstermekteydi. Nephrometry skorlaması ile 82 (%62.1) hasta düşük riskli, 37(%28) hasta orta riskli ve 13(%9.8) hasta yüksek riskli olarak hesaplandı. Hastaların preoperatif özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir.

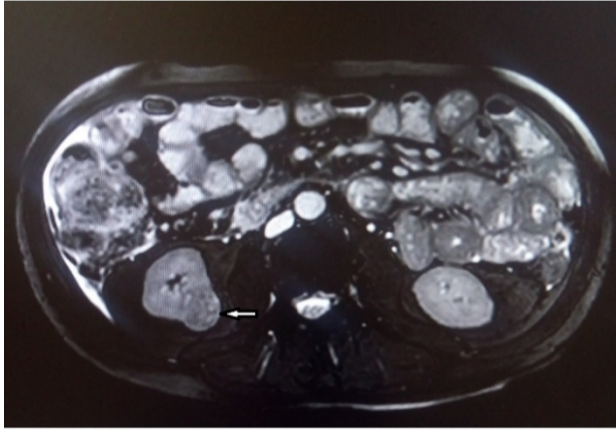
Üç hastaya perioperatif hemoraji nedeni ile radikal nefrektomi yapılmak zorunda kalındı. Patoloji sonuçlarında ise 132 hastanın 106 'sı (%79.1) renal hücreli karsinom (RCC) , 12'si(%8.9) anjiyomyolipom, 5'i (%3.7) apse kronik pyelonefrit, 5'i(%3.7) onkositoma, 3'ü (%2.2) leiomyoma ve 1'i (%0.75) malign epitelyal tümör olarak raporlandı. Patoloji sonuçlarında sadece 3 (%2.2) hastada cerrahi sınır pozitif olarak raporlandı. Ancak hiçbir hastanın takiplerinde lokal nüks veya sistemik metastaz saptanmadı.

Postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyon transfüzyon gerektiren kanama olarak görüldü. Toplam 33 hastaya (%25) en az bir ünite eritrosit süspansiyonu verildi. Ortalama eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu

0.36±0.69 ünite olarak hesaplandı. Hastalarımızın ortalama yatış süresi 5,14±1.5 gün, hemotokrit azalması ortalama 4,62±2.7 cc/l ve glomeruler filtrasyon hızı(Gfr) azalması ise ortalama 4,62 ±2.7ml/dk olarak hesaplandı. Gfr Cockcroft-Gault Formülü ile hesaplandı. (140 – yıl cinsinden yaş) x (kg cinsinden vücut ağırlığı) / [72 x mg/dL cinsinden serum kreatinin]} x (kadınlar için 0.85)(12)

Tablo 1. Hastaların preoperatif özellikleri

Hasta sayısı	132
E/K	69/63
Sağ renal kitle	64
Sol renal kitle	68
Ortalama tümör çapı	43.9 mm±1,87
Alt pol kitle	83
Orta pol kitle	31
Üst pol kitle	18



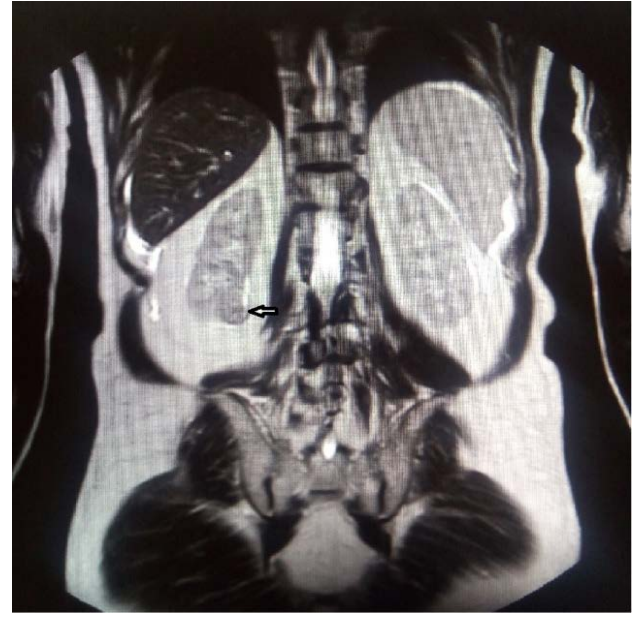
Şekil 1. Kitlenin transvers kesit MRI görüntüsü (ok işareti)

Tartışma

Böbrek kitlelerinde cerrahi müdahale için doku tanısı kesin endikasyon olmamakla birlikte operasyonda patoloji benign olarak raporlanabilmektedir. Remzi ve arkadaşlarının yaptığı 287 hastalık parsiyel nefrektomi çalışmasında %19.5 hastanın patoloji sonucunun benign olduğu bildirilmiştir (13). Bizim yaptığımız çalışmada 25 (%18.9) hastada patoloji benign olarak raporlandı. Önemli bir kısım hastada parsiyel nefrektomi gereksiz organ kaybını önlemektedir.

Operasyon tekniği olarak PN sırasında sıcak veya soğuk iske mi uygulanmaktadır(14). Byhani ve ark. yaptığı 118 hastalık parsiyel nefrektomi çalışmasında 30 dakika altında uygulanan sıcak iskeminin serum kreatinin değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. (15) Ancak, iskeminin zararlı etkileri küçümsenmemelidir. Otuz dakikanın üzerinde iske mi sürelerinde böbrek parankiminin hasarlandığı bilinmektedir. Gill ve ark yaptığı 179 hastalık parsiyel nefrektomi çalışmasında tüm hastalara sıcak iske mi uygulanmış, hastalar pre/postoperatif MAG3 sintigrifi ile değerlendirmişler ve 12 hastada GFR de azalma olduğunu raporlamışlardır.

(16)



Şekil 2. Kitlenin koronal kesit MRI görüntüsü (ok işareti)

Biz yaptığımız çalışmada kanama kontrolü için parankim kompresyonu uyguladık. Hastaların postoperatif GFR azalması 4 cc/dk olarak görüldü. Hastalarımızda kreatinin değerinde anlamlı bir yükselme görülmedi. Biz bu sonucu toplamda 132 hasta sayısı ile yaptığımız çalışmada, pedikül klempi hiç kullanmamamıza ve uyguladığımız parankim kompresyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda PN patoloji sonuçlarında ortalama %8 oranında cerrahi sınır pozitifliği görülmektedir (17). Bu durumu önlemek amacı ile yapılan frozen kesitlerin cerrahi sınır pozitifliği riskini azaltmadığı gösterilmiştir (18). Cerrahi sınır durumunun uzun dönemde sonuçları araştırılmaya devam etmektedir (19). Bizim yaptığımız çalışmada yalnızca 3 (%2.2) hastada cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır. Ancak hastalarımızın takiplerinde lokal nüks veya metastaz saptanmamıştır. Biz bu sonucu çalışmamızın hasta sayısının kısıtlı ve takiplerin kısa olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Minimal invaziv yöntemlerden laparoskopik böbrek cerrahisi 1991 de bildirilen ilk raporundan bu yana tekniğinde birçok değişiklik olmuştur. Laparoskopik parsiyel nefrektomi, açık parsiyel nefrektomi ile karşılaştırıldığında iske mi süresi, fonksiyonel sonuçlar, onkolojik sonuçlar ve komplikasyonlar açısından benzer oranlar bildirilmiştir (20). Laparoskopik teknikte gelecekteki gelişmeler ve robotik teknolojideki gelişmeler cerrahi ve hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeli sunmaktadır. Fakat bu tekniklerin öğrenim eğrisinin uzun olması dezavantajları arasındadır. Çok sayıda vaka ile tecrübenin artacağı aşikardır. APN yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyon %6-9 oranında idrar kaçağı olurken, böbrek yetmezliği ve kanama onu takip eden diğer durumlardır (14). Kendi

çalışmamızda hiçbir hastada üriner fistül görülmedi. Buna operasyon sırasında açılan üriner sistemi yaptığımız parankim kompresyonu ile daha sıkı suture etmemiz neden olmuş olabilir. Hastalarımıza postoperatif takiplerinde hemoraji nedeni ile %25 oranında en az 1 ünite kan transfüzyonu yaptığımız görülmektedir. Biz bunu uyguladığımız parankim kompresyonunun hemorajiyi arttırdığı ve renal artere klemp konulmadığından dolayı böbrek kan akışının devam etmesi sebebi ile meydana geldiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlamaları arasında retrospektif olması, kısıtlı hasta sayısı olması ve tek merkezli olması sayılabilir. Daha anlamlı sonuçlara ulaşmak için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Böbrek koruyucu cerrahide, hemoraji çok ciddi bir komplikasyondur. Hemorajiyi engellemek için klasik yöntem olan geçici klemplemenin yanında, parankim kompresyonunun da etkin ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. European Network of Cancer Registries: Eurocim version 4.0. 2001: Lyon, France.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013; 49(6): 1374-403.
3. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, Jesche J, Kappel-Kettner K, Eberhard K et al. Trends of stage, grade, histology and tumour necrosis in renal cell carcinoma in a European centre surgical series from 1984 to 2010. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):721-4.
4. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(3): 801-7.
5. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*. 2007;64(2):231-8.
6. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M et al. Guidelines Associates: Abu-Ghanem Y, Dabestani S, Fernandez-Pello Montes S, Hofmann F, Tahbaz R. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/2018>.
7. Kural AR, Demirkesen O, Onal B, Obek C, Tunc B, Onder AU et al. Outcome of nephron-sparing surgery: elective versus imperative indications. *Urol Int* 2003;71(2):190-6.
8. Lee JH, You CH, Min GE, Park JS, Lee SB, Ahn H et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol*, 2007;48(7): 671-676.
9. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009; 182(2): 844-53.
10. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R et al. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009; 56(5): 786-93
11. Simmons Mn, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using C index method. *J Urol*. 2010; 183(5): 1708-13.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
13. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C et al. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol*. 2006; 176(3): 896-9.
14. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1264-6.
15. Bhayani SB, Rha KH, Pinto PA, Ong AM, Allaf ME, Trock BJ et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J Urol*. 2004;172(4 Pt 1):1264-6.
16. Gill IS, Abreu SC, Desai MM, Steinberg AP, Ramani AP, Ng C et al. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol*. 2003;170(1):52-6.
17. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015; 67(5): 891-901.
18. Steinestel J, Steffens S, Steinestel K, Schrader AJ. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. *World J Surg Oncol*, 2014;8;12:252.
19. Tabayoyong W, Abouassaly R, Kiechle JE, Cherullo EE, Meropol NJ, Shah ND, et al. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. *J Urol*. 2015; 194(6): 1548-53.
20. Ng AM, Shah PH, Kavoussi LR. Laparoscopic Partial Nephrectomy: A Narrative Review and Comparison with Open and Robotic Partial Nephrectomy. *J Endourol*. 2017;31(10):976-984.

Are there any predictive findings for surgical intervention need in urinary system stones?

Üriner sistem taşı için girişim gereksinimini öngören faktörler var mıdır?

Erkan ARSLAN¹ , Eyyup Sabri PELİT¹ 

¹ Harran University Medical School, Department of Urology, Sanliurfa, Turkey

Abstract

Background: Renal colic is a frequently encountered urologic emergency condition, that often develops due to kidney stone disease, manifests itself with severe pain, which prompt patients to admit emergency departments where it is usually diagnosed and treated. Most of the patients report a history of urinary stone disease or renal colic. In the present study, we aimed to investigate the factors that can predict the diagnosis and the need for intervention in those patients admitted with renal colic.

Methods: Patients who were admitted to the emergency department and urology outpatient clinic of our hospital between May 2016 and June 2018 with the complaints of unilateral or bilateral side pain, abdominal pain, inguinal pain were reviewed retrospectively and patients who were suspected of renal colic were examined and included in the study. Physical examination findings, family history, history and pain scores of the patients were reviewed. Complete urinalysis was done and computed tomography (CT) was performed on patients suspected of having stones. Patients diagnosed with stone disease by CT were divided into two groups according to the criteria of having any need for intervention or not. Group I consisted of those patients who required surgical intervention due to stone while Group II consisted of the patients without stones or with stones that need no intervention other than medical treatment.

Results: A total of 516 patients were included in the study. The mean age was found as 41,17 ± 20,8 years in group 1 and 36,08 ± 18,8 years in group 2. The male/female ratio was 112/60 in group 1 and 200/144 in group 2. As the result of the study, the presence of microscopic hematuria, familial history of stone, history of stone and history of stone operation were found to be predictive factors in determining the need for intervention due to urinary stone disease, in multiple analysis.

Conclusion: The presence of familial history of stones, the presence of microscopic hematuria in complete urinalysis and the presence of a stone history may be used for predicting the need for interventions due to stones in those patients admitted to the emergency departments or outpatient clinics.

Keywords: Renal colic, Urinary system stone, Hematuria, Stone history

Öz.

Amaç: Renal kolik, sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı olarak gelişen, acil servislerde tanı ve tedavisi yapılan, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, sık karşılaşılan ürolojik acil bir durumdur. Hastaların birçoğunda üriner sistem taş hastalığı veya renal kolik geçirme öyküsü vardır. Bu çalışmamızda, renal kolik ile başvuran hastaların tanısı ve patolojiye yönelik girişim gereksinimini predikte eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Mayıs 2016 ile Haziran 2018 tarihleri arasında acil servise ve üroloji polikliniğine tek ya da iki taraflı yan ağrısı, karın ağrısı, kasık ağrısı şikayeti ile başvuran ve renal kolik olduğu şüphelenilen hastalar retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların fizik muayene bulguları, aile öyküsü, özgeçmişi ve ağrı skorları sorgulandı. Tam idrar tetkiki ve taş şüphesi olan hastalara bilgisayarlı tomografi çekildi. Taş hastalığı olup olmadığı BT ile ortaya konan hastalar girişim gereksinimi olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Grup I, taş nedeniyle girişim gerektiren hastalardan, Grup II, taşı olmayan veya taşı olup medikal tedavi dışında girişim gerektirmeyen hastalardan oluşmakta idi.

Bulgular: Çalışmaya 516 hasta dahil edildi. Grup 1 de yaş ortalaması 41,17±20,8, grup 2 de yaş ortalaması 36,08±18,8 olarak tespit edildi. Grup 1 de erkek/kadın oranı 112/60, grup 2 de 200/144 olarak bulundu. Bu bulguların sonucuna göre mikroskopik hematüri varlığı, ailede taş öyküsü varlığı, özgeçmişte taş öyküsü ve taş operasyon öyküsü varlığı çoklu analizde üriner sistem taş hastalığına bağlı girişim gereksinimini tespit etmede prediktif faktörler olduğu görüldü.

Sonuç: Acil servise veya polikliniğe yan ağrısı ile başvuran hastalarda ailede taş öyküsünün olması, tam idrar analizinde mikroskopik hematüri varlığı ve taş öyküsünün varlığı taş hastalığına bağlı girişim gereksinimini öngörmeye kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Renal kolik, Üriner sistem taşı, Hematüri, Taş öyküsü

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Erkan Arslan

Harran University Medical School,
Department of Urology, Sanliurfa,
Turkey.

Tel: 0 544 268 55 23

E-mail: arslan.20.erk@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24/12/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Introduction

Many cases apply to the urology and emergency clinics every day with the complains of acute renal colic. Urolithiasis is detected in about 3% to 5% of the general population. There is a risk of recurrence in 50% of patients with urinary stones, within 10 years (1,2). Renal colic is a frequently encountered urologic condition diagnosed and treated in the emergency departments, often developing due to kidney stone disease and manifesting itself with severe pain. Most of the patients report a history of urinary stone disease or renal colic. The pain is typically felt at costovertebral angle as a blunt, continuous and gripping pain. In this study, we aimed to investigate the factors that can predict the diagnosis and need for surgical intervention in patients admitted with renal colic.

Materials and Methods

Patients who were admitted to the emergency department and urology outpatient clinic of our hospital between May 2016 and June 2018 with the complaints of unilateral or bilateral side pain, abdominal pain and inguinal pain were reviewed retrospectively and patients who were suspected of renal colic were examined and included in the study. Physical examination findings, history, family history and pain scores of the patients were reviewed. Complete urinalysis was done and computed tomography (CT) was performed on patients suspected of having stones. Patients who were diagnosed with stone disease by CT were divided into two groups according to the criteria of having any need for intervention or not. Group I consisted of those patients who required surgical interventions (URS, PCN, ESWL, DJS) due to stone while Group II consisted of the patients without stones or with stones that need no intervention other than medical treatment.

IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL) v20 program was used for statistical analysis. Differences between the groups were assessed by Chi-square test for categorical variables, by T test. $P < 0.05$ was considered statistically significant

Results

A total of 516 patients were included in the study. The mean age was found as $41,17 \pm 20,8$ years in group 1 and $36,08 \pm 18,8$ years in group 2. The male/female ratio was 112/60 in group 1 and 200/144 in group 2. According to the study results, presence of microscopic hematuria, familial history of stone, history of stone and history of stone operation were found to be predictive factors in determining the need for intervention due to urinary stone disease, in multiple analysis (Table). It was determined that age, gender and pain score can not predict the need for intervention.

Discussion

Renal colic is an emergency condition induced by kidney stone disease, manifesting itself by sudden onset of severe and stabbing pain, and usually diagnosed and treated in emergency departments (3). Patients describe the condition as "the most painful and enfeebling experience

ever". The risk of having renal colic attack in lifetime is between 1-10% (4). Initial complaint of the patients admitted to emergency department with urinary system stone disease is typically an acute and sudden onset of intense, convulsive and intermittent pain, starting in the lumbar region and extending towards the groin. Pain arising from the ureter is visceral, it does not cause peritoneal irritation. Patients squirm in intense pain, find it difficult to find a comfortable position (5).

Renal colic pain is one of the most common causes of admission to emergency departments in our country as it is in the world. Patients suffering renal colic constitute 7-9% of first-aid emergency ambulance service calls in Europe (3).

Renal colic is more common in the age range of 35-45 years, although can be seen at any age (6, 7). In their study, Türk et al. found the mean age of patients with renal colic as 41 years and determined no differences with respect to gender (8). In another study evaluating 213 patients, the mean age was reported as 40.9 years (9). In our study too, the mean age was found to be 35.2 years with no difference between study groups.

There are different data in the literature regarding the incidence of colic pain between genders. Although it was generally reported to be more common in males than females, such a difference has gradually disappeared in recent publications (7,8,10-12). In our study too, the need for stone intervention was not statistically significant with respect to gender.

If the kidney stone is obstructing, it produces colic pain. If stones located in renal pelvis and the calyces cause partial obstruction, then blunt pain occurs in the lumbar region. Renal colic occurs due to distention and hyperperistalsis of the ureter and the collector system. Distention of the kidney capsule causes non-colic blunt pain. Ureteral stones are the cause in 60-95% of the patients presenting with acute side colic pain (6,13). Local conditions such as mucosal irritation, inflammation, edema, hyperperistalsis can also produce pain. In particular, edema may cause colic pain due to stretching of free nerve endings. Severity of the pain may lead the clinician to follow a more aggressive approach in diagnostic tests. Actually, the size of the stone does not change the pain score (8). In addition, this present study demonstrated that severity of pain was not a parameter

indicating the need for intervention.

Other symptoms such as nausea and vomiting may accompany acute flank pain. This may be due to the stimulation of the celiac ganglion (3,6). In our study, urinary stones were found at significantly higher rates in those patients with concomitant nausea and vomiting. In those patients presenting with side pain, questions about any additional accompanying complaints may be helpful to establish diagnosis. Ureteral stones show symptoms by

getting settled at anywhere in a section of the ureter. As the stone descends into the pelvis, pain may spread to the abdomen. In case of distal ureteral stones, the pain tends to spread towards the ipsilateral groin and genital area. Symptoms of vesical irritability may occur in stones located at ureterovesical junction (2). This study demonstrated that patients with new onset of voiding symptoms due to vesical irritability required no intervention due to urinary system stones.

Table 1. Factors predicting the need for surgical intervention and statistical analysis

	Group I	Group II	Univariate Analysis p Value	Multivariate Analysis p Value
Age	41,17	36,08		
Gender			0,127	
Male	112	200		
Female	60	144		
Pain Score	6,3			
1-----4	32 (18,6%)	28 (8,1%)	0,206	
5-----8	128 (74,4%)	276 (80,2%)	0,596	
9-----10	12 (6,9%)	40 (11,6%)	0,131	
Need for Pain Relief			0,244	
Yes	156	300		
No	16	44		
Admission to ED			0,059	
Yes	144	308		
No	28	36		
Microscopic Hematuria			<0,001	<0,001
Yes	160	272		
No	12	72		
Stone History			<0,001	<0,001
Yes	104	84		
No	68	60		
Stone Operation History			<0,001	<0,001
Yes	44	12		
No	128	332		
Familial Stone History			<0,001	<0,001
Yes	104	140		
No	68	204		

Hematuria can occur due to traumatizing effect of the stone on calyceal or pelvic mucosa. Most patients have microscopic hematuria. Macroscopic hematuria may manifest as intermittent episodes of gross hematuria or tea-colored urine (14,15). However, the absence of hematuria does not exclude the possibility of urinary tract stones. In a study, hematuria was detected in 72.2% of patients (7). Our study showed that the presence of microscopic and/or macroscopic hematuria may statistically significantly indicate the need for intervention. The likelihood of developing renal stone disease at least once in a lifetime is about 10% for each individual in the society. It appears two times more common in men with

respect to women. The recurrence rate of stone disease is 50% and 75% in 10 and 20 years, respectively. Recent studies reveal that its prevalence is increasing both for women and for the whole population (16,17). Although there is no similar study in the literature, our study show that a history of stone or a history of operation due to stone statistically significantly indicate a need for a reintervention due to the stone.

For those with a family history of kidney stones, the risk of developing kidney stones is twice compared to normal population. Recurrence occurs 2-3 folds more frequently in men than women (6,8). In our study too, the rate of detecting renal stones and the need for intervention due

to stone were found to be statistically significantly higher in those patients with a family history of urinary system stones.

Although there is no similar study in the literature, we determined some parameters indicating the need for intervention in those patients presenting with colic pain, which can be used to direct the clinician for additional tests during examination.

The major limitation of our study seems to be its small sample size. Nevertheless, we think that is an important study where the patients are evaluated with both clinical and laboratory data, regarding the stone disease requiring intervention. With the parameters given here, a scoring system can be established in prospective studies including more patients. In this respect, with the parameters given here, our study can be an important source of reference for establishing a scoring system in prospective studies with more patients.

Conclusion

In patients presenting to the emergency department or outpatient clinic with flank pain, history of stone, family history of stone, presence of microscopic hematuria in the complete urinalysis can be useful for predicting the need for stone-related intervention and the appropriate imaging method can be determined based on these parameters.

References

- 1- Ahmad NA, Ather MH, Rees J: Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. *Int J Urol* 2003;10:287.
- 2- Portis A, Sundaram C. Diagnosis and Initial Management of Kidney Stones. *Am Fam Physican* 2001;63:1329-38.
- 3- Müslümanoğlu AY, Tepeler A. Renal kolik tanı ve tedavisi. *Marmara medikal journal* 2008; 21(2):187-192.
- 4- Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol* 2001;39: 241-249.
- 5- Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P: Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur Urol*, 1998; 34:467.
- 6- Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ(Editors). *Campbell's Urology*. In: Menon M, Resnick MI. *Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management*. 8th Edition, Philadelphia, Saunders, 2002:3227-92.
- 7- Duran L, Acar E, Çelenk Y, Karaca A, Yavuz Y. Evaluation of Patients Presenting with Renal Colic in Emergency Department. *Kocatepe Medical Journal* 2014;15(3):274-8.
- 8- Türk H, Ün S. Predictive factors for stone disease in patients with renal colic. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2017; 89:2.
- 9- Temeltas G, Asan Ç, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. An evaluation of the efficacy of lornoxicam in acute renal colic treatment. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;15(1):1-3.
- 10- Akıncı H. Karabük devlet hastanesine başvuran ürolojik acil olguların analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;35(1):17-20.
- 11- Aktas C, Yencilek E, Ay D, et al. Comparison of computerized spiral tomography with ultrasonography for detection of ureteral calculi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2010;10(1):12-4.
- 12- Yiğit Ö, Isık S. Seasonal distribution of renal colic visits to emergency department. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2008;8(3):110-3.
- 13- Federle M, Fishman E, Jeffrey B, Anne V. *Pocket radiologist-abdominal*. 2nd ed. Salt Lake City: Amirsys-W.B.Saunders, 2003; 305-7.
- 14- Serinken M, Karcıoğlu Ö, Türkçüer Ğ, Özkan HĞ, Keysan MK, Bukiran A. Analysis of clinical and demographic characteristics of patients presenting with renal colic in the emergency department. *BMC Research Notes* 2008; 1:79.
- 15- Marcia L. Edmonds, MD, MSc; Justin W. Yan, MD; Robert J. Sedran, MD, MSc; Shelley L.McLeod, MSc; Karl D. Theakston, MD, MSc. The utility of renal ultrasonography in the diagnosis of renal colic in emergency department patients. *CJEM* 2010; 12(3).
- 16- Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005; 173: 848-57.
- 17- Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007;177: 979-82.

Subskapularis ve biceps tendonlarının MRG ve share-wave ultrason elastografi ile değerlendirilmesi

Evaluation of subskapularis and biceps tendons by MRI and share-wave ultrasound elastography

Dilek Şen Dokumacı¹, Mesut Çetin¹, Abdurrahim Dusak¹, Adem Ağyar¹, Hakim Çelik², Sunay Sibel Karayol¹

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

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı subskapularis ve biceps tendonlarına ait T2A sinyal intensite değerleri ile Share-wave Elastografi (SWE) incelemesi ile elde edilen hız değerleri arasında ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod: MR ünitemize farklı polikliniklerden omuz MR istemi sonucu gelen hastalara MR çekiminin hemen sonrasında Share-wave Elastografi incelemesi yapıldı. Share-wave Elastografi incelemesi subskapularis ve biceps tendonlarına yönelik olarak yapıldı. T2A görüntülerde aksiyel planda subskapularis tendonunun insersio düzeyinden geçen kesitte ve biceps tendonundan bisipital oluk içerisinde izlendiği aksiyel kesitte ROİ kullanılarak intensite değerleri ölçüldü. MR ve Share-wave Elastografi incelemeleri sonucu elde edilen değerler ayrı ayrı her iki tendon için korelasyon yönünden Spearman's korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Subskapularis tendonu sinyal intensite değerleri ile Share-wave Elastografi değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.048$, $\rho=-0.447$). Biceps tendonunda bu iki değer arasında korelasyon izlenmedi.

Sonuç: Share-wave Elastografi incelemesi tendon patolojilerinde kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan bir tanı yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Subskapularis, Biceps, Shear-wave elastografi, MR, Tendon

Abstract

Background: To investigate the relationship between the T2A signal intensity values of subscapular and biceps tendons and the velocity values obtained by the Share-wave Elastography examination.

Methods: Simultaneous Share-wave Elastography examination was performed to patients who were admitted to our MRI department for shoulder MRI request from different outpatient clinics. Share-wave Elastography examination was performed for subscapularis and biceps tendons. In T2A images, the intensity values of the subcapularis tendon and biceps tendon were measured in the axial plane through the insersio level of the subscapularis and in the axial section where the biceps tendon was observed in the bicipital groove. The MRI and Share-wave Elastography values were evaluated using the Spearman's correlation test for the correlation of both tendons.

Results: There was a negative correlation between subscapularis tendon signal intensity values and Share-wave Elastography values ($p = 0.048$, $\rho = -0.447$). There was no correlation between these two values in the biceps tendon.

Conclusions: Share-wave Elastography examination is a diagnostic method that allows quantitative evaluation of tendon pathologies.

Keywords: Subscapularis, Biceps, Shear-wave elastography, MRI, Tendon

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Dilek Şen DOKUMACI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Şanlıurfa-
Mardin Otoyolu 18.Km Şanlıurfa,
TÜRKİYE

Tel: +90 414 344 41 61

Fax: +90 414 318 32 09

E-mail: dileksendokumaci@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 13/12/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Rotator kılıf patolojileri omuz ağrısının önemli nedenlerinden birisidir. Rotator kılıfı, omuz eklemi önden, üstten ve arkadan tümüyle saran supraspinatus, infraspinatus, subskapularis ve teres minör tendonları oluşturur. Rotator kılıfa ait tendon patolojileri arasında tendinopati, tendonların kısmi yırtığı ve tam kat kalınlık yırtığı sayılabilir (1). Tendinopati terimi mekanik, dejeneratif ya da aşırı kullanım durumlarında ortaya çıkabilecek ağrı ile klinik bulgu veren yırtık dışındaki birçok patolojiyi kapsamaktadır. Tendinopatide görülen histopatolojik değişiklikler arasında tendon içerisindeki kollajenöz yapılarda dejenerasyon ve disorganizasyon, proteoglikan ve sıvı içeriğinde değişiklik, artmış sellülarite, yağlı infiltrasyon ve neovaskularizasyon sayılabilir (2). Tendinopati tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dir. MRG'de tendinosis durumlarında tendonda kalınlık artışı ile birlikte T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı izlenir. Ancak bu sinyal artışı hiçbir zaman sıvı kadar parlak olmaz. Tendon rüptüründen bu nedenle kolaylıkla ayırt edilebilir.

Shear-wave elastografi (SWE) incelemesi ilk yıllarda tiroid, meme ve karaciğer görüntülemesinde yaygın kullanılmakla birlikte son yıllarda kas-iskelet görüntülemesinde de hızla kullanıma girmektedir (3). Tendonlar da SWE ile incelenen yapılardan biridir. Sağlıklı bireylerde ve tendon patolojisi olan hastalarda bu konuda yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (4-7). SWE yöntemi dokularda ultrason odaklı mekanik titreşimler oluşturarak, dokulardan düşük frekanslı shear-wave dalgaları yayılmasının sağlanması esasına dayanır. Bu shear-wave dalgaları farklı elastisiteye sahip dokular içerisinde farklı hızlarla yol alırlar. SWE incelemesinin temeli bu hızları ölçerek dokuların elastisite farklarını ortaya çıkarmaktır (8).

Bu çalışmanın amacı subskapularis ve biceps tendonlarına ait T2A sinyal intensite değerleri ile SWE incelemesi ile elde edilen hız değerleri arasında ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve metod

Radyoloji Kliniğimize farklı polikliniklerden Ocak-Nisan 2017 tarihleri arasında omuz MR istemi ile gelen hastalara rutin omuz MR çekimi ve hemen sonrasında SWE incelemesi yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul komitesinden onay alındı (no: 7405997-050.04.04). Ayrıca tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. MR incelemeleri 3-T magnet gücüne sahip MR cihazı (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare) ile 16 kanallı omuz koili kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan aksiyel yağ baskılı T2A TSE görüntüler tüm hastalar için aynı parametreler (TR:3730ms, TE:62ms, ET:12, FA:150, Thk:3mm) kullanılarak elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen omuzlarda dominant ekstremitaya ya da dominant olmayan ekstremitaya ayrımı yapılmadı. MR incelemesinde subskapularis ve biceps tendonlarında parsiyel ya

da total yırtık saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik bilgisinde artrit, osteomyelit gibi enfeksiyöz ya da enflamatuvar patolojileri bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 22 hasta/ 22 omuz çalışmaya dahil edildi (12 sağ omuz, 10 sol omuz). T2A görüntülerde aksiyel planda subskapularis tendonunun insersio düzeyinden geçen kesitte tendon distalinden birbirine komşu yerleştirilen 4 mm² boyutunda üç adet oval ROI kullanılarak üç sinyal intensite değeri alındı (Şekil 1). Bu üç değerlerin ortalaması alınarak istatistiksel analizde ortalama değer kullanıldı. Aynı görüntülerde biceps tendonunun bisipital oluk içerisinde izlendiği aksiyel kesitte 3 mm²lik oval ROI kullanılarak intensite değeri ölçüldü, aynı ölçüm bir üst kesitten ve bir alt kesitten tekrarlanarak üç sinyal intensite değeri kaydedildi (Şekil 2). Bu üç değerlerin ortalaması alınarak istatistiksel analizde ortalama değer kullanıldı. SWE incelemesi subskapularis ve biceps tendonlarına yönelik olarak 9-Mhz linear prob kullanılarak (Siemens ACUSON, S3000) yapıldı. SWE incelemesi hastalar oturur pozisyonda iken dirsek 90° derece fleksiyonda ve el supinasyonda iken gerçekleştirildi. Prob omuz eklemi anterioruna transvers biçimde yerleştirilerek subskapularis tendonu uzun aksa görüntülendikten sonra 9-Mhz lineer prob kullanılarak Virtual Touch IQ yöntemi (Siemens Medical Solutions) ile elastografi incelemesi gerçekleştirildi (Şekil 3a). SWE incelemeleri birisi radyoloji alanında 9 yıllık, kas-iskelet radyolojisi konusunda 6 yıllık deneyimi olan diğeri ise radyoloji alanında 3 yıllık deneyimi olan iki radyolog tarafından gerçekleştirildi. İntra ve interobserver değişkenliği her iki radyoloğun eşit radyolojik deneyime sahip olmaması nedeniyle bakılmadı. Elastografi incelemesi hız ölçümleri tendon insersiyosuna yakın alandan birbirine komşu yerleştirilen üç adet 1.5mm'lik kare ROI kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3b). Bu üç hız değerinin ortalaması alınarak istatistiksel analizde bu ortalama değer kullanıldı. Biceps tendon hız ölçümleri bisipital oluk orta kesimi seviyesinden kısa aks görüntü üzerinde aynı parametreler kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 38,5±6,09 olup bu hastalar 8 kadın ve 14 erkekten oluşmaktaydı.

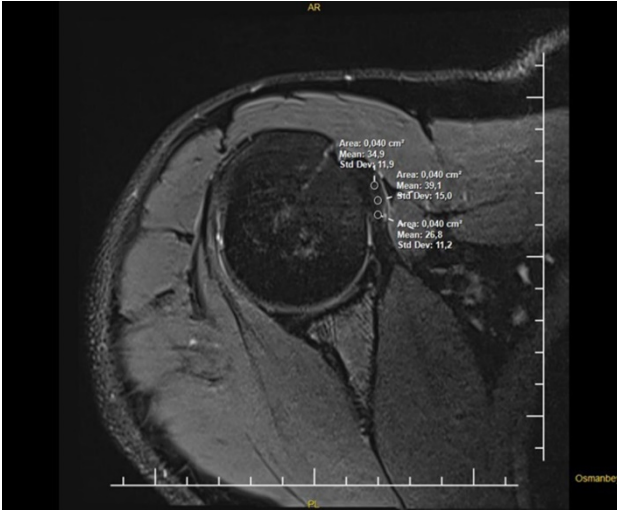
İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. MR ve SWE sonucu elde edilen verilerin dağılımı Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi ve verilerin normal dağılım gösterdiği saptandı. MR ve SWE incelemeleri sonucu elde edilen ortalama değerler ayrı ayrı subskapularis ve biceps tendonları için korelasyon yönünden Spearman's

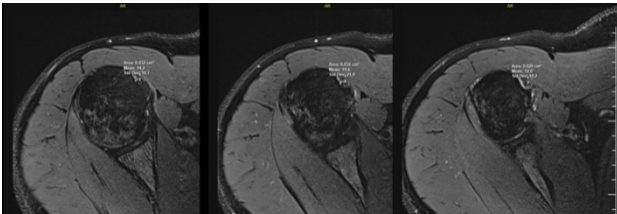
korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 22 hastanın T2A MR kesitlerinin değerlendirilmesinde hastaların 18'inde subskapularis tendonunda, 13'ünde ise biceps tendonunda tendinopati saptandı. Tüm hastaların subskapularis tendonu için hesaplanan ortalama sinyal intensite değeri 52.8 ± 1.04 (min:16.5 , max:250.6) idi. Biceps tendonu için hesaplanan ortalama sinyal intensite değeri 30.6 ± 36.4 (min:5.43, max:153.6) olarak bulundu. SWE incelemesinde çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için hesaplanan subskapularis tendonu Shear-wave hız değeri ortalama 4.1 ± 1.03 m/sec bulundu (min:3 , max:6.1). Biceps tendonu için ortalama hız değeri 3.6 ± 0.8 m/sec (min:2.6, max:5.78) olarak hesaplandı. Subskapularis tendonu sinyal intensite değerleri ile Shear-wave hız değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0.048$, $\rho=-0.447$). Biceps tendonunda bu iki değer arasında korelasyon izlenmedi ($p>0.05$).



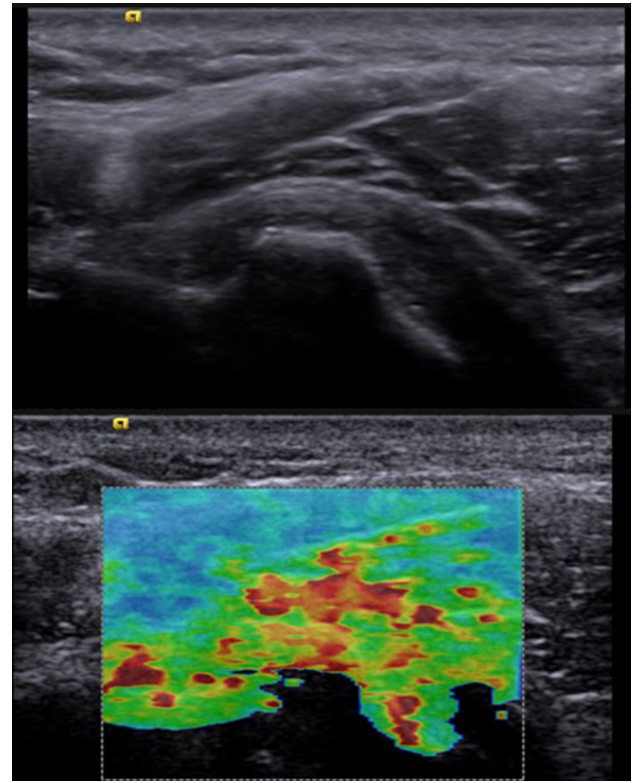
Şekil 1. Aksiyel T2A görüntülerde subskapularis tendonunun insersio düzeyinden geçen kesitte tendondan birbirine komşu yerleştirilen üç oval ROİ ile üç sinyal intensite değeri alındı



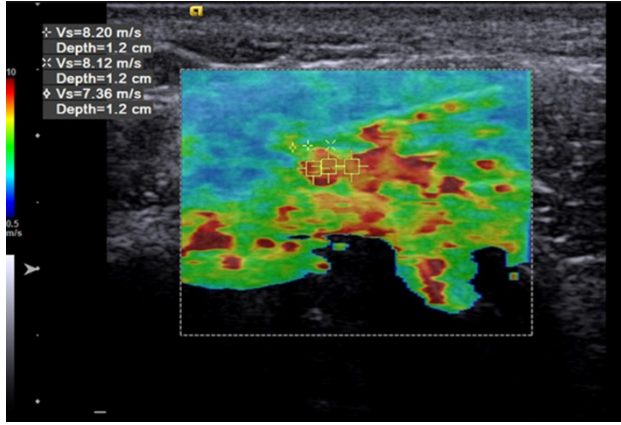
Şekil 2. Aksiyel T2A görüntülerde biceps tendonunun bisipital oluk içerisinde izlendiği aksiyel üç ardışık kesitte oval ROİ kullanılarak üç intensite değeri ölçüldü.

Tartışma

Tendonlar çok sert dokulardır ancak tendinopati durumlarında elastisiteyi farklı derecelerde değiştirebilir. Aşil tendonuna yönelik yapılan çalışmalar sağlıklı tendonlarda shear dalgalarının tendinopatik olanlardan daha hızlı yayıldığını; kontrakte tendonlarda ve kaslarda istirahat halindekiyle göre daha hızlı yayıldığını göstermektedir (9-11). Çalışmamızda subskapularis tendonu sinyal intensite değerleri ile Shear-wave hız değerleri arasında negatif korelasyon saptadık. Diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak MR'da tendinopati saptanan ve sinyal artışı gösteren tendonlarda Shear-wave hız değerleri daha düşük bulundu. Ayrıca aynı çalışmalar dalgaların tendonun uzun aksı boyunca kısa aksa göre daha hızlı yayıldığını göstermektedir.



Şekil 3a. Subskapularis tendonu uzun aksta görüntüledikten sonra elastografi incelemesi gerçekleştirildi.



Şekil 3b. Elastografi incelemesi hız ölçümleri tendon insersiyosuna yakın alandan birbirine komşu yerleştirilen üç adet ROI kullanılarak yapıldı.

Tendon patolojisinden bağımsız olarak sadece SWE yönteminin supraspinatus tendonunda kullanımının tekrarlanabilirliğini intra ve interobserver olarak inceleyen bir çalışmada supraspinatus kas ve tendonunda bu yöntemin yüksek tekrarlanabilirlik oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (12).

Biceps tendonunda sinyal intensite değerleri ile Shear-wave hız değerleri arasında korelasyon saptamadık. Bu sonuç birkaç nedenle ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda subskapularis tendonundan yaptığımız shear-wave hız ölçümlerini tendonun uzun aksında yapmamıza rağmen biceps tendonu shear-wave hız ölçümlerini kısa aksta gerçekleştirdik. Literatürde ultrason elastografi incelemelerinin tendonların uzun aksında yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (13). Biceps tendonunda korelasyon bulamamız SWE incelemesini tendonu aksiyal planda görüntüleyerek yaptığımız için olabilir. Ancak belirtmek gerekir ki SWE çalışmalarının büyük bölümünde tendonlar uzun aksta değerlendirilmesine rağmen özel olarak SWE için literatürde bu şekilde bir önermeye rastlayamadık. Genisson ve ark.'nın (14) brakialis kası ile invivo olarak gerçekleştirdikleri çalışmada brakialis kasından kas liflerine dik planda aldıkları tüm elastisite değerleri kas liflerine paralel planda ölçtükleri değerlerden düşük bulunmuş. Çalışmamızdaki bazı hastalarda biceps tendonu çevresinde hafif miktarda mayi mevcuttu. Bu da sonucun farklı çıkmasına neden olabilir. Biceps tendonunun subskapularis tendonuna göre daha ince kalibrasyonda olması ve parsiyel volüm artefaktlarının bu tendonda MR sinyal intensite değerlerini etkilemiş olabileceği için sonuçları da etkilemiş olabileceği diğer bir ihtimal olarak sayılabilir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının az olmasını belirtmek gerekir. Tendonlardan yaptığımız Shear-wave hız ölçümlerini sadece tek yönde (subskapularis için uzun aks, biceps için kısa aks) gerçekleştirdik. Shear-wave elastografi

yönteminin tekrarlanabilirliğini intra ve interobserver olarak değerlendirmedik.






Sonuç olarak SWE incelemesi tendon patolojilerinde kantitatif değerlendirmeye olanak sağlayan bir tanı yöntemidir.

Kaynaklar

1. Arkun R. Rotator Kılıf: Patolojik Değişiklikler. Trd Sem. 2014; 2:30-43
2. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakis J, McCarthy MB, Barden B, Cote MP, et al. Tendon structure, disease, and imaging. Muscles Ligaments Tendons J. 2014; 4:66-73.
3. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. Radiographics. 2017; 37(3):855-70.
4. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med 2013; 34:169-84
5. Heales LJ, Badya R, Ziegenfuss B, Hug F, Coombes JS, van den Hoorn W, et al. Shear-wave velocity of the patellar tendon and quadriceps muscle is increased immediately after maximal eccentric exercise. Eur J Appl Physiol. 2018 May 31. doi: 10.1007/s00421-018-3903-2. [Epub ahead of print].
6. Sahan MH, Inal M, Burulday V, Kultur T. Evaluation of tendinosis of the long head of the biceps tendon by strain and shear wave elastography. Med Ultrason. 2018; 20(2):192-98.
7. Itoigawa Y, Maruyama Y, Kawasaki T, Wada T, Yoshida K, An KN, et al. Shear Wave Elastography Can Predict Passive Stiffness of Supraspinatus Musculotendinous Unit During Arthroscopic Rotator Cuff Repair for Presurgical Planning. Arthroscopy. 2018; 34(8):2276-84.
8. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2004; 51:396-409.
9. Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Köse K. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. AJR Am J Roentgenol. 2011; 197(3):532-36.
10. DeWall RJ, Slane LC, Lee KS, Thelen DG. Spatial variations in Achilles tendon shear wave speed. J Biomech. 2014; 47(11):2685-92.
11. Aubry S, Nueffer JP, Tanter M, Becce F, Vidal C, Michel F. Viscoelasticity in Achilles tendonopathy: quantitative assessment by using real-time shear-wave elastography. Radiology. 2015; 274(3):821-29.
12. Baumer TG, Davis L, Dischler J, Siegal DS, van Holsbeeck M, Moutzouros V, et al. Shear wave elastography of the supraspinatus muscle and tendon: Repeatability and preliminary findings. J Biomech. 2017; 53:201-04.
13. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Real-time ultrasound elastography of the normal Achilles tendon: reproducibility and pattern description. Clin Radiol. 2009; 64:1196-202.
14. Gennisson JL, Deffieux T, Macé E, Montaldo G, Fink M, Tanter M. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. Ultrasound Med Biol. 2010; 36(5):789-801.

Harran Üniversitesi gastroenteroloji kliniğinde özofagogastroduodenoskopi yapılan olguların demografik verilerinin analizi: 5 yıllık seri (Özofagogastroduodenoskopi sonuçlarımız)

Demographic data analysis of cases with esophagogastroduodenoscopy in our gastroenterology department: 5-year series
(Our esophagogastroduodenoscopy results)

Zehra Cevheri Ağan¹ , Çiğdem Cindoğlu² , Veysel Ağan³ , Ahmet Uyanıkoğlu⁴ , Necati Yenice⁴ 

¹ Şanlıurfa Harran Devlet Hastanesi Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri, Şanlıurfa, Türkiye

⁴ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Şanlıurfa ili ve çevre bölgelerden hastanemize gelen ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılan hastalar ile ilgili epidemiyolojik veriler oluşturmak, sonuçları literatür bulguları ile karşılaştırarak benzerlikler ve farklılıklar ortaya çıkartmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2011 ve Mart 2016 tarihleri arasında yapılan toplam 5286 ÖGD verisi değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet, endoskopik lezyonlar ve malignite yönünden araştırıldı.

Bulgular: ÖGD yapılan olgulardan 2774'ü (%52,5) kadın, 2512'si (%47,5) erkekti. Bayanların yaş ortalaması 43,35±17,76, erkeklerin yaş ortalaması 44,35±17,08 idi. Üst gastrointestinal sistem malignite görülme oranı %0,7 idi.

Sonuç: Bu çalışma Şanlıurfa yöresine ait detaylı ÖGD verileri sağlamıştır. Bu çalışmanın özellikle bu bölgede epidemiyolojik çalışmalara katkı sağladığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Özofagogastroduodenoskopi, Epidemiyoloji, Kanser

Abstract

Background: It is aimed to create epidemiological data related to esophagogastroduodenoscopy (EGD) patients who come to our hospital from Şanlıurfa province and environmental regions and thus to reveal the similarities and differences of our endoscopy results by comparing the literature findings.

Methods: A total of 5286 EGD data between January 2011 and March 2016 were evaluated. Patients in the study were compared according to age, gender, endoscopic lesions and malignancy.

Results: There were 2774 (52.5%) women and 2512 (47.5%) men in esophagogastroduodenoscopy group. The average age of the women was 43,35 ± 17,76 and men was 44,35 ± 17,08. The rate of upper gastrointestinal system malignancy was 0.7%.

Conclusions: The present study has provided detailed EGD data about Şanlıurfa Region. We think that this study contributes epidemiological studies especially in this region.

Keywords: Esophagogastroduodenoscopy, Epidemiology, Cancer

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Çiğdem CİNDÖĞLU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: 0 (505) 228 13 75

E-mail: ccindoglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:20/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Endoskopinin tarihi Hipokrat dönemine kadar dayanmaktadır. Hipokrat, muayenede rektal spekulum kullandığını belirtmiştir (1). Tıpta gelişen teknolojiler ile birlikte tanı, takip ve tedavide önemi daha da artmıştır. Günümüzde özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) uygulandığı sistemin teşhisinden öte, çok sayıda tedavi işlemi için de kullanılmaktadır. Bu tedavi uygulamaları sayesinde akalazyaya, gastrointesinal fistüller, pankreatik psödokistler, erken gastrik kanser ve nöroendokrin tümörler endoskopik olarak tedavi edilebilmektedir (2). Bu gelişmeler sayesinde, gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastalara tanı ya da tedaviye yönelik olarak giderek artan sayıda endoskopik girişimler uygulanmaktadır (3).

Bu çalışmada Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde yapılan ÖGD bulgularının ve üst gastrointestinal sistem hastalık sonuçlarının değerlendirilmesi, bu sonuçların literatür bulguları ile karşılaştırarak benzerlik ve farklılıkların ortaya çıkarılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'nde Ocak 2011 ve Mart 2016 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılan 5286 hasta alındı. Gebeliği olan, 18 yaş altında olan, yeterli verisi bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İşlem öncesi hasta bilgilendirilmesi yapıldı. Gastroskopiler 8 saat açlık sonrası yapıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, endoskopik lezyonlar değerlendirildi. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 sürümü ile istatistiki olarak değerlendirildi.

Bulgular

5286 hastaya üst GİS endoskopisi yapıldı. ÖGD yapılan olguların 2774'ü (%52,5) kadın, 2512'si (%47,5) erkekti. Kadınların yaş ortalaması 43,35±17,76, erkeklerin yaş ortalaması 44,35±17,08 idi. Tüm hastaların 3390'ında (%64,1) özofagus normaldi. 1896 hastada (%35,9) özofagus hastalığı saptanmış olup; 572 hastada (%10,8) kardiyaya gevşekliği, 102 hastada (%2) hiatal herni, 958 hastada (%18,1) özofajit, 9 hastada (%0,2) özofajial tümör, 126 hastada (%2,5) özofajial varis, 22 hastada (%0,5) Barrett özofagusu, 24 hastada (%0,5) özofagus ülseri saptandı. Midede 3306 hastada (%62,5) antral gastrit/eritematöz gastrit/normal bulgular, 1980 hastada (%37,4) ciddi mide hastalığı saptanmış olup; 1624 hastada (%30,7) eroziv gastrit, 165 hastada (%3,1) mide ülseri, 30 hastada (%0,5) mide kanseri, 75 hastada (%1,4) atrofik gastrit saptandı. Duodenumda 3575 hasta (%67,6) normal bulgular, 1711 hastada (%32,4) duodenum hastalığı saptandı; 1236 hastada (%23,4) duodenit-eroziv duodenit, 408

hastada (%7,8) duodenal ülser ve 1 hastada (%0,02) tümör görüldü.

Özofagus, mide ve duodenuma hastalıklarının dağılımı tablo-1 'de özetlenmiştir.

ÖGD incelemesinde 39 hastada (%0,7) tümör tespit edilmiştir. Üst gastrointestinal sistem kanserlerinin lokalizasyonlarına göre dağılımı tablo-2' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Özofagus Hastalıklarının Dağılımı

Özofagus	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	3390	64,1
Patolojik	1896	35,9
Kardiyaya Gevşekliği	572	10,8
Hiatal Herni	102	2
Özofajit grade A	666	12,6
Özofajit grade B	205	3,9
Özofajit grade C-D	87	1,6
Özofagus tümörü	9	0,2
Özofajektomi	3	0,05
Özofagus varisi	126	2,5
Barrett özofagus	22	0,5
Özofagus ülseri	24	0,5
Akalazyaya	18	0,3
Polip	27	0,5
Papillom	3	0,05

Tablo 2. Mide Hastalıklarının Dağılımı

Mide	Sayı (n)	Yüzde(%)
Antral/eritemli.gastrit/Normal	3306	62,5
Ciddi patoloji	1980	37,4
Eroziv Gastrit	1624	30,7
Mide ülseri	165	3,1
Mide tümörü	30	0,5
Gastrektomi	28	0,5
Polip	25	0,4
Atrofik gastrit	75	1,4
Portal gastropati	33	0,6

Tartışma

Üst GİS patolojilerin görülme sıklıkları ülkelere ve bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Bizim ülkemizde de gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastalara tanı ya da tedaviye yönelik giderek artan sayıda endoskopik girişimler uygulanmaktadır (4-6). Biz de çalışmamızda endoskopi yapılan hastalarda üst GİS hastalıklarının dağılımını araştırarak bölgesel farklılıklar olup olmadığını araştırdık. Aoki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dünya genelinde ÖGD raporlarında %23 ile % 96,5 arasında gastrit raporlanmaktadır (7). Bizim çalışmamızda 3292 (%62) kişide antral gastrit/eritemli gastrit ve 1624 (%30,7) kişide eroziv gastrit saptandı.

Asya'daki bazı çalışmalarda özofajit sıklığı %0,8-16,3 olup batıya göre daha düşük olduğu bildirilmiş ve batılılaşma ile özofajit görülme sıklığının arttığı ileri sürülmüştür. Çin'den Tseng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

%15,8 özofajit saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda da özofajit sıklığı benzer şekilde yaklaşık %18 olarak saptanmıştır. Özofagus kanseri sıklığı ülkelere ve bölgelere göre farklılıklar gösterir, Doğu Anadolu Bölgesi'nde siktir. Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda İstanbul bölgesinde endoskopik rastlanma sıklığı binde 3.3 iken Erzurum'da yüzde 2.3 gibi çok yüksek oranda saptanmıştır (9,10). Bizim serimizde ise özofagus kanseri sıklığı binde 2 oranında saptanmıştır. Gastroözofageal reflü hastalığının en önemli komplikasyonu Barrett özofagusu olup, sıklığı son 20 yılda yaklaşık yüzde elli artmıştır, Türkiye'de az görülmele beraber batıda popülasyonun yüzde üç ile onu'nu etkilediği düşünülmektedir (11-14). Bizim serimizde Barrett özofagusu sıklığı binde 5 civarında tespit edilmiş olup batıya göre düşük orandadır.

Tablo 3. Duodenum hastalıklarının dağılımı

Duodenum	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	3575	67,2
Patoloji	1711	32,4
Duodenit	900	52,6
Eroziv duodenit	336	19,6
Duodenal ülser	408	3,8
Gluten	41	2,3
Duodenektomi	6	0,3
Anjiyodisplazi	4	0,2
Polip	16	0,8
Duodenal tümör	1	0,02

Tablo 4. Üst Gastrointestinal Sistem Kansellerinin Lokalizasyonlarına Göre Dağılımı

Lokalizasyon	Sayı (n)	Yüzde(%)
Özofagus	9	0,2
Kardiya	1	0,02
Kardiya +korpus	2	0,03
Korpus	2	0,03
Korpus +antrum	3	0,03
Antrum	11	0,2
Pilor	1	0,02
İnfiltran	1	0,02
Mide yaygın	9	0,2
Duodenum	1	0,02

Kore'den bildirilen bir çalışmada gastrik ülser ve duodenal ülser sıklığı %1,6 ve %1,2 oranında bildirilmiştir (15). Bizim serimizde mide ülseri sıklığı %3,1 ve duodenal ülser sıklığı %0,5 olarak saptanmıştır. Mide kanserinin erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan iki kat fazladır. Mide kanseri genelde 40 yaşından sonra görülmeye başlar ve 70'li yaşlarda pik yapar. Mide kanserinin en sık antrumda lokalizedir ve literatürde mide kanseri oranı %0,5-4 arasındadır (16-20). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Şanlıurfa yöresi ile Erzurum yöresi üst GİS malignitesi görülme oranı karşılaştırılmış Şanlıurfa' da üst GİS kanseri saptanma oranı %1,1 iken, Erzurum yöresinde bu oran %5,7 olarak saptanmıştır

(21). Bizim çalışmamızda üst GİS malignite görülme oranı nisbeten düşük oranda, %0,7 olarak saptandı, en sık lokalizasyon literatürde olduğu gibi antrum (%0,2) idi. Sonuç olarak bu çalışma Şanlıurfa yöresine ait detaylı üst GİS endoskopi verileri sağlamıştır. ÖGD yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde özofagus hastalığı, üçte birinde ciddi mide hastalığı, üçte birinde duodenal hastalıklar saptanırken, üst GİS kanseri düşük oranda, yaklaşık binde 7 oranında saptanmıştır. Bu çalışmanın üst GİS hastalıkları açısından bölge epidemiyolojik çalışmalarına katkı sağladığını düşünüyoruz.

Kaynaklar

- Göney E. Endoskopik (laparoskopik) cerrahinin tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1994;14:79-86
- Mungan Z. Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Yaklaşım. İç Hastalıkları Kitabı. Cilt 1. Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2007; 785-793.
- Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: result of a retrospective analysis of 308 cases. Endoscopy 1994; 26: 352.
- Okçu N, Yılmaz A, Kiki İ, Onuk MD, Gündoğdu C, Uzunismail H: Tanısal üst gastrointestinal sistem endoskopi sonuçları. XIII. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Antalya 166; Ekim 1996. 17.
- Türkdoğan MK, Tuncer İ, Akman N, Hekim H, Mete R, Altan S, Yıldırım H: Van yöresinde 1.5 yıl içerisinde gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan vakaların retrospektif değerlendirilmesi. XIV. Gevher Nesibe Tıp Günleri Kayseri 109; 1996.
- Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Danaloğlu A. Peptik ülser ve kanser teşhisinde özofagogastroduodenoskopi [Esophagogastroduodenoscopy for peptic ulcer and cancer]. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2011;10:108-11.
- Aoki K, Kihale PE, Wenyuan Z, et al. Comparison of Prevalence of Chronic Atrophic Gastritis in Japan, China, Tanzania, and the Dominican Republic. Ann Epidemiol 2005;15:598-606.
- Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Barrett's Esophagus in a Chinese General Population. J Clin Gastroenterol 2008;42:1074-9.
- Uyanıkoğlu A, Davutoğlu C, Danaloğlu A. Peptik Ülser ve Kanser Teşhisinde Özofagogastroduodenoskopi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2011; 10(3): 108-111
- Uyanıkoglu A, Aydoğan T, Nar H, Coskun M, Albayrak F, Binici DN. Gastroscopy And Biopsy Findings Of Patients With Upper Gastrointestinal Cancer In The Turkey Eastern Anatolia Region. Medica Mediterranea, 2013; 29: 77
- Akyuz F, Uyanıkoglu A, Emis F, Arıcı S, Akyuz U, Baran B, Pınarbası B, Gul N. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subject: an esophageal impedance-pH study. World J Gastroenterol 2015 March 7; 14:21(10):3030-4. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3030
- Kuipers EJ, Spaander MC. Natural History of Barrett's Esophagus. Dig Dis Sci. 2018 Aug;63(8):1997-2004. doi: 10.1007/s10620-018-5161-x
- Uyanıkoğlu A, Ermiş F, Akyüz F, Mungan Z. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Güncel Gastroenteroloji Mart 2013; 39-45
- Clermont M, Falk GW. Clinical Guidelines Update on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Digestive Diseases and Sciences (2018) 63:2122-2128.
- Nam K, Shin JE, Kim SE, Baik GH, Choi SH, Lee JY, Park KS, Joo YE, Myung DS, Kim HJ, Song HJ, Choi SC, Kim HJ, Kim HY, Kim N. Prevalence and risk factors for upper gastrointestinal diseases in health check-up subjects: a nationwide multicenter study

- in Korea. Scand J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):910-916.
16. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U. Üst gastrointestinal endoskopi sonuçları: Düzce bölgesi. The Medical Journal of Kocatepe 2005;6:31-4.
 17. Dursun M, Yılmaz Ş, Canoruç F, et al. Mide karsinomlarında anatomik lokalizasyon. Dicle Tıp Dergisi 2002;29:1-2.
 18. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, et al. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. Van Tıp Dergisi 2001;8:10-3.
 19. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, et al. Erzurum yöresi gastroskopi ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi [Evaluation of gastroscopic and pathologic results Erzurum region]. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2011;18:70-4.
 20. Kono Y, Kanzaki H, Tsuzuki T, Takatani M, Nasu J, Kawai D, Takenaka R, Tanaka T, Iwamuro M, Kawano S, Kawahara Y, Fujiwara T, Okada H. A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. J Gastroenterol. 2018 Oct 29. doi: 10.1007/s00535-018-1525-4.
 21. Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Nar H et al. Şanlıurfa yöresinde Gastroskopi yapılan hastalarda Helicobacter Pylori Sıklığı. 30. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, The Turkish Journal of Gastroenterology 2013, 24(suppl.1: 115. 11-15 Eylül 2013, Antalya, Türkiye, P-136

Amniyosentez işlemi, uterin ve umbilikal arter Doppler ölçümlerinde değişiklik yaratır mı?

Does amniocentesis process, change the uterine and umbilical arterial doppler measurements?

Ahmet COŞKAN¹, Görker SEL², Mehmet İ. HARMA²

¹ Özel Gölcük Aile Konak Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli, Türkiye

² Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Öz.

Amaç: Çalışmamızda amniyosentez yapılan olgularda işlem öncesi ve sonrası yapılan umbilikal ve uterin arter Doppler ölçüm sonuçlarının karşılaştırılarak işleme bağlı uteroplasental kan akımı değişikliklerinin olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamız Mayıs 2008 -Mayıs 2011 tarihleri arasında, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine başvuran sağlıklı gebe kadınlar ile yapıldı. Çalışma grubunda, 16-24. gebelik haftasında olan, tekil canlı gebeliği olan ve kendilerine genetik amniyosentez yapılan 81 gebe kadın yer aldı. Kontrol grubunda ise aynı gebelik haftalarında olan ancak amniyosentez işlemi yapılmayan 58 sağlıklı gebe kadın yer aldı. Tüm olgulara yapılan ultrasonografik muayene ile fetal biyometrik değerlendirmenin yanı sıra amniyosentez öncesi ve sonrası uterin ve umbilikal arterlerin Doppler ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Amniyosentez endikasyonunun en sık (%45,7) Üçlü Test'te risk artışı nedeniyle yapıldığı ve kromozom anomalisi oranının %6,2 olduğu saptandı. Amniyosentez yapılan hiçbir olguda fetal kayıp ve işleme bağlı diğer komplikasyonlar izlenmedi. Çalışma ve kontrol grupları arasında, gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı. Amniyosentezden hemen öncesi ile hemen sonrası (birinci dakika) ve bir saat sonrası yapılan uterin ve umbilikal arter Doppler ölçümlerinde herhangi bir fark saptanmadı.

Tartışma: Amniyotik sıvı örnekleme amacıyla yapılan amniyosentez işleminin kendisine bağlı olarak uteroplasental kan akımında her hangi bir değişiklik oluşmamaktadır. Bu yönüyle doğru hasta seçimi, deneyimli uygulayıcı ve yakın takip edildiğinde amniyosentez işlemi, klinikte güvenle kullanılacak bir invazif prenatal tanı yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Amniyosentez, Doppler, Umbilikal arter, Uterin arter, Uteroplasental kan akımı

Abstract

Background: In this study, it is aimed to investigate the changes in uteroplasental blood flow due to amniocentesis by comparing the pre and post-interventional uterine and umbilical arter Doppler values.

Methods: The study was conducted in the Department of Gynecology and Obstetrics of Zonguldak Karaelmas University between May 2008-2011 with non complicated healthy pregnancies who applied to the University Hospital. Eightyone singleton pregnancies between 16 and 24 weeks of gestation who underwent genetic amniocentesis were enrolled in the study as study group while 58 pregnant women with similar gestational age, having no invasive intervention were selected as control group. Pre and post- interventional Doppler values of maternal uterin, and umbilical arteries of all cases were evaluated besides fetal biometric evaluation via ultrasonographic examination.

Results: It was observed that, the most frequent indication for amniocetesis was the increased risk determined with the Triple Test (45.7%) and the prevalence of chromosomal abnormality was 6.2%. Neither fetal loss, nor complication due to intervention was encountered among all cases who underwent amniocentesis. No significant difference was determined between the study and control groups in terms of pregnancy complications. There was also no significant difference between Doppler values of maternal uterine, and umbilical arteries measured before and both 1 minute and 1 hour after amniocentesis.

Discussion: Amniocentesis that performed to get amniotic fluid sample, do not make any alteration in uteroplasental blood flow due to intervention itself. With this point of view, amniocentesis procedure was a reliable invasive prenatal diagnostic method that can be used with confidence, when appropriate patient selection, experienced operator and close follow-up facilities were available.

Keywords: Amniocentesis, Doppler, Umbilical artery, Uterine artery, Uteroplasental blood flow

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Görker SEL

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Tel: +90 372 261 25 67

E-mail: gorkersel@gmail.com

Geliş tarihi / Received:09/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 01/03/2019

Giriş

Amniyosentez (A/S) işlemi transabdominal yoldan amniyotik sıvı örneklemesini tanımlar. Bu yolla alınan amniyon sıvısındaki fetal hücreler, kültürde çoğaltılarak fetal karyotipleme yapılır. A/S fetal kromozom anomalisi riski (trizomi tarama testleri sonucu yüksek riskli grupta yer alan, ileri anne yaşı nedeniyle veya ultrasonografide anomali saptanan olgular) olan gebeliklerin değerlendirilmesinde kesin tanı amacıyla kullanılan invazif bir tanı yöntemidir. İşleme bağlı çeşitli komplikasyonlar arasında yer alan, belki de en katastrofik olanı fetal ölüm olup, sıklığı 1:300–500 arasında değişir (1). Burada fetal ölümün gerçek sebebi bilinmemektedir ancak olası bir uteroplental kan akımı değişikliği bu duruma neden olabilir.

Nussbaum ve ark'nın çalışmasına göre konjenital ve genetik bozuklukların görülme sıklığı yüz elli canlı doğumda birdir (2). Gerçek insidansın hesaplanması ise spontan düşüklüklerin sıklığı ve bunların genetik alt yapısı tam olarak bilinmediğinden zordur. Genetik hastalıkların pek çoğunda kesin tedavi söz konusu olmadığından önleyici yöntemler ön plandadır. Prenatal tanıda amaç, tedavisi mümkün olmayan, yaşam süresinin kısıtlı olduğu ağır fiziksel ve zihinsel defektlere yol açan hastalıklar için yüksek risk taşıyan eşlere sağlıklı bir bebek için güvence vermektir (3). Prenatal tanı ile elde edilen sonuçlar dâhilinde risk altındaki fetusta ilgili hastalığın bulunup bulunmadığını tespiti ile aileye bilgi verilerek gebeliğin devamı konusunda bilinçli karar vermeleri sağlanmış olur. Böylece genetik hastalıkların ve doğumsal defektlerin perinatal mortalite oranlarını azaltmak ve klinik problemleri ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır (4).

Çalışmamızda A/S yapılan gebe kadınlarda işlem öncesi ve sonrası yapılan umbilikal ve uterin arter kan akımlarını Doppler yöntemiyle ölçerek A/S işlemine bağlı uteroplental kan akımı değişikliklerinin olup olmadığını belirlemeyi ve eğer varsa bu kan akımı değişikliklerinin fetal kayıp oranına olan etkisini saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, Mayıs 2008 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, son adet tarihlerine göre 16-24 haftalık gebeliği olan ve kendilerine genetik A/S yapılması gereken 81 gebe yer aldı. Kontrol grubu ise aynı gebelik haftalarında olan ancak A/S yapılmayan 58 gebeden oluşturuldu. Hastalara yapılacak tüm işlemlerle ilgili olarak detaylı bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2009/06-22 nolu karar ile onaylandı.

Çalışma grubu, gebe polikliniğine rutin takip için başvuran ve ileri anne yaşı, tarama testi yüksekliği, maternal anksiyete ve kromozom anomalili bebek

hikâyesi endikasyonlarına göre genetik A/S gerektiren, 16-24. gebelik

haftaları arasında olan canlı, tek gebeliğe sahip kadınlardan (n= 81) oluşturuldu.

Hastaların obstetrik anamnezleri, aile hikâyeleri ve bu gebelikle ilgili hikâyeleri kaydedildi. Ultrasonografi sırasında fetal ağırlık, gelişim yüzdesi, amnion mayi miktarı, plasental gelişim ve yerleşim, fetal anomali taraması, uterin ve umbilikal arter Doppler ölçümleri yapıldı.

A/S işlemi öncesi fetal kalp aktivitesi (FKA), plasenta lokalizasyonu, amniyon sıvısı miktarı ve biyometrik ölçümler yapıldı.

Tüm sonografik ölçümler 5 Mhz'lik konveks abdominal prob kullanılarak (GE Logiq 7®, Penta Elektronik, Ankara, Türkiye) transabdominal yoldan, tek uygulayıcı tarafından (Dr. AC) gerçekleştirildi.

Gebelerin son adet tarihlerinin ilk gününden itibaren hesaplanarak son adet tarihine göre gestasyonel hafta hesaplandı (+7 gün – 3 ay + yıl).

Doppler dalga formları tek uygulayıcı tarafından (Dr. AC) elde edildi. A/S öncesi, hemen sonrası (1. dakika) ve 1 saat sonrası umbilikal arter, sağ ve sol uterin arter Doppler incelemelerinde maksimal sistolik ve diastol sonu akım hızları ve sistol başlangıcı-diastol sonu işaretlenerek, A/B (S/D) ve Pulsatilité indeksi (PI) oranları hesaplandı.

A/S için 15 cm uzunluğunda, 20 gauge spinal iğne (Egemen, Türkiye) kullanıldı. İğne USG gözetiminde sırasıyla cilt, cilt altı doku, uterus ve amniyon zarından geçirilip, aspire edilen ilk 0,5 cc, olası maternal kontaminasyonu minimize etmek için ayrıldı. Yeni lastik pistonsuz enjektör ile işleme devam edilip yaklaşık olarak gebelik haftası başına 1 cc'den hesaplanan toplam 15- 20 cc amniyotik sıvı iki ayrı enjektöre çekildi. İğne yine USG eşliğinde çıkarıldıktan sonra FKA kontrol edildi.

Kontrol grubunda ise sadece 1 kez Doppler ölçümü yapıldı, A/B (S/D) ve PI oranları hesaplandı.

Elde edilen veriler SPSS istatistik paket yazılımı (SPSS release 16.00) kullanılarak analiz edildi. Hastaların yaş, gravida, parite gibi ölçüme dayalı verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullarda Spearman korelasyon analizi yapıldı. Gruplara ait ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında nonparametrik koşullar nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bütün istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi için p=0.05 alındı.

Bulgular

Mayıs 2008 -Mayıs 2011 tarihleri arasında servisimizde toplam 81 gebeye genetik amaçlı A/S ve Doppler ölçümü uygulandı. Tüm olgulardan yeterli miktarda amniyon sıvısı elde edildi ve hiç birinde kültür başarısızlığı olmadı. A/S

işleminin yapıldığı olgularda ortalama yaş $32,57 \pm 5,70$ ve ortalama gebelik haftası $18,76 \pm 1,59$ olarak bulundu. A/S yapılan olguların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $25,33 \pm 3,75$ olarak belirlendi. Ortalama gebelik sayıları $2,37 \pm 1,13$ ve ortalama doğum sayıları $2,04 \pm 0,88$ idi. A/S sonucu Trizomi 21 tespit edilen bir olgu ailenin onayı alınarak termine edildi. Bu olgu dışındaki 80 olgunun doğumdaki ortalama gebelik haftası $37,91 \pm 2,75$ ve ortalama doğum ağırlıkları $3256,94 \pm 628,76$ gr olarak saptandı.

Kontrol grubu olarak 16-24 haftalık gebeliği olan ve A/S yapılmayan toplam 58 gebe seçildi. Kontrol grubundaki gebelerin yaş ortalaması $27,22 \pm 5,22$ olarak bulundu. Kontrol grubunun VKİ ortalaması $23,86 \pm 3,96$ olarak belirlendi. Ortalama gebelik sayıları $2,00 \pm 0,91$ ve ortalama doğum sayıları $1,79 \pm 0,66$ idi. Olguların doğumdaki ortalama gebelik haftası $38,43 \pm 1,01$ ve ortalama doğum ağırlıkları $3199,31 \pm 354,56$ gr saptandı. A/S ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

A/S uygulanan grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Diğer parametreler açısından iki grup benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 1. A/S yapılan grup ve kontrol grubu olguların demografik özellikleri

Parametre	A/S yapılan	Kontrol grubu	P
	Ortalama (\pm SD)	Ortalama (\pm SD)	
Yaş	$32,57 \pm 5,70$	$27,22 \pm 5,22$	0,001
VKİ	$25,33 \pm 3,75$	$23,86 \pm 3,96$	0,05
Gebelik sayısı	$2,37 \pm 1,13$	$2,00 \pm 0,91$	0,05
Doğum sayısı	$2,04 \pm 0,88$	$1,79 \pm 0,66$	0,05
Doğumda gebelik haftası	$37,91 \pm 2,75$	$38,43 \pm 1,01$	0,05
Doğum ağırlığı	$3256,94 \pm 628,76$	$3199,31 \pm 354,56$	0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi

A/S uygulanan olguların endikasyonlarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu endikasyonlar içerisinde Üçlü Testte artmış risk, 37 (%45,7) olgu ile en büyük grubu oluşturmaktadır. Bunu sırası ile 17 (%21) olguyla ileri anne yaşı ve Üçlü Testte artmış risk, 15 (%18,5) olgu ile ileri anne yaşı, 5 (%6,2) olgu ile maternal anksiyete, 4 (%4,9) olgu ile İkili Testte artmış risk, 2 (%2,5) olgu ile anomalili doğum öyküsü ve 1 (%1,2) olgu ile ultrasonografide fetal anomali saptanan grup izliyordu.

A/S işlemi hiçbir olguda transplasental yapılmadı ve hepsinde tek girişte yeterli amniyotik sıvı (ort. 21,12 ml) elde edildi. İşlemin ortalama süresi ise 35,74 sn olarak ölçüldü.

Her iki grubun sigara alışkanlığına bakıldığı zaman da her bir grupta 5'er kişi sigara kullanmaktaydı. İki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. ($p=0,742$)

Her iki grupta da fetal kayıp izlenmedi. A/S grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gebelik komplikasyonları (preterm eylem, vajinal kanama, preeklampsi, eklampsi,

amniyotik sıvı sızıntısı, intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,283$) (Tablo 3).

Tablo 2. A/S endikasyonlarına göre olgu dağılımı

Endikasyon	Olgu Sayısı (sayı)	Oran (%)
İAY	15	18,5
İkili testte artmış risk	4	4,9
Üçlü testte artmış risk	37	45,7
İAY + Üçlü testte artmış risk	17	21,0
Maternal anksiyete	5	6,2
Anomali bebek hikâyesi	2	2,5
Anormal USG bulgusu	1	1,2
Toplam	81	100

Tablo 3. Her iki grubun komplikasyon oranları

Grup	Komplikasyon izlenen	Komplikasyon izlenmeyen	Toplam
A/S grubu	10 (%12,3)	71 (%87,7)	81 (%100)
Kontrol grubu	11 (%19,0)	47 (%81,0)	58 (%100)
Toplam	21 (%15,1)	118 (%84,9)	139 (%100)

Doğum şekillerine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen A/S grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sezaryenle doğum olduğu saptandı (sırasıyla % 59,3 ve %43,1; $p=0,06$).

A/S sonuçlarına göre 81 olgunun biri (%1,23) Trizomi 21 olarak raporlanmıştır. 76 olgu (%93,82) normal karyotip olarak bildirilmiştir. Olguların 4'ünde (%4,93) tanesinde kısa kolda dengeli translokasyonlar izlenmiştir. Genetik konsültasyonu sonucu olguların fenotipe etkisinin beklenmediği belirtilmiştir. Bu 4 olguda doğum sonrası herhangi bir anomali saptanmamıştır ancak ailelerin işbirliğinde bulunmamaları nedeniyle bu yeni doğanların uzun dönem takipleri mümkün olmamıştır.

A/S grubunun A/S öncesi fetal umbilikal arter Doppler A/B oranları ortalaması $4,28 \pm 1,04$; PI değerleri ortalaması $1,33 \pm 0,20$ olarak bulundu. Kontrol grubunun ise fetal umbilikal arter Doppler A/B oranları ortalaması $3,91 \pm 0,92$; PI değerleri ortalaması $1,27 \pm 0,20$ olarak bulundu. Aralarında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Sağ uterin arter A/B oranları ve PI değerleri A/S öncesi grupta sırasıyla $2,85 \pm 1,04$ ve $1,09 \pm 0,37$ idi. Kontrol grubunda ise değerler A/B $2,28 \pm 0,62$ ve PI $0,86 \pm 0,28$ idi. Değerler normal sınırlar içerisindeydi ve aralarında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Sol uterin arter A/B oranları ve PI değerleri A/S öncesi $2,88 \pm 0,94$ ve $1,16 \pm 0,43$; kontrol grubunda $2,68 \pm 1,41$ ve $1,03 \pm 0,51$ olarak ölçüldü. Bu değerler de normal sınırlar içerisinde ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$).

A/S yapılan olgularda A/S öncesi fetal umbilikal, sağ uterin ve sol uterin Doppler ölçümleri A/B oranları ve PI değerleri ve A/S sonrası 1. dakika ve 1. saat değerleri arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmadı.

Fetal umbilikal arter A/B oranları ve PI değerleri karşılaştırılması: A/S öncesi Doppler A/B oranları ortalaması $4,28 \pm 1,04$; PI değerleri ortalaması $1,33 \pm 0,20$; A/S sonrası 1. Dakika Doppler A/B oranları ortalaması $4,08 \pm 0,82$; PI değerleri ortalaması $1,39 \pm 0,22$; A/S sonrası 1. saat Doppler A/B oranları ortalaması $4,09 \pm 0,85$; PI değerleri ortalaması $1,34 \pm 0,20$; A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler A/B oranları: $p=0,182$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,154$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,503$. A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler PI oranları: $p=0,313$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,832$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,439$. Sol uterin arter A/B oranları ve PI değerleri karşılaştırılması: A/S öncesi Doppler A/B oranları ortalaması $2,88 \pm 0,94$; PI değerleri ortalaması $1,16 \pm 0,43$; A/S sonrası 1. Dakika Doppler A/B oranları ortalaması $2,78 \pm 0,90$; PI değerleri ortalaması $1,14 \pm 0,40$; A/S sonrası 1. saat Doppler A/B oranları ortalaması $2,86 \pm 0,94$; PI değerleri ortalaması $1,18 \pm 0,40$; A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler A/B oranları: $p=0,561$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,544$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,725$. A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler PI oranları: $p=0,782$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,593$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,977$. Sağ uterin arter A/B oranları ve PI değerleri karşılaştırılması: A/S öncesi Doppler A/B oranları ortalaması $2,85 \pm 1,04$; PI değerleri ortalaması $1,16 \pm 0,43$; A/S sonrası 1. Dakika Doppler A/B oranları ortalaması $2,75 \pm 0,92$; PI değerleri ortalaması $1,14 \pm 0,40$; A/S sonrası 1. saat Doppler A/B oranları ortalaması $2,92 \pm 1,06$; PI değerleri ortalaması $1,20 \pm 0,44$; A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler A/B oranları: $p=0,808$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,440$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,190$. A/S öncesi ve sonrası 1. dakika Doppler PI oranları: $p=0,942$; A/S öncesi ve sonrası 1. Saat: $p=0,380$; A/S sonrası 1. Dakika ve 1. Saat: $p=0,158$.

Tartışma

Günümüzde A/S prenatal invazif girişimlerin en sık uygulananıdır ve genetik amaçlı olarak en sık ileri anne yaşı ve tarama testlerinde artmış risk nedeniyle yapılmaktadır. Gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünde uygulanan bu işlem en sık 16-18. gebelik haftasında yapılır (4). Bizim çalışmamızda en sık A/S nedeni 37 (%45,7) olgu ile üçlü testte artmış risk, 17 (%21) olguyla ileri anne yaşı ve üçlü testte artmış risk birikteliği ve 15 (%18,5) olgu ile ileri anne yaşı olarak bulundu. Çalışmamızda A/S grubunun yaş ortalamasının yüksekliği de buna bağlandı. Papantoniou ve ark. ise en sık A/S endikasyonu olarak ileri anne yaşını belirtmektedir (5). Milewcyk ve ark. yaptığı 420 amniyosentezlik çalışma içerisinde, en sık başvuru nedeninin %87 olgu ile ileri anne yaşı olduğu belirtilmiştir (6). Sjogren ve ark. serilerinde ise bu oran %57'dir (7). Ülkemizde yayınlanan çalışmalar da bu

sonuçlara paralellik göstermektedir. Bal ve ark. serilerinde ileri anne yaşını %51 oranında saptamışlardır (8). Yine ülkemizden Yüce ve ark. ile Cengizoğlu ve ark. ileri anne yaşını en sık neden olarak bildirilmektedir (9; 10). Ancak yeni çalışmalara bakıldığında tarama testlerinin A/S için daha sık endikasyon oluşturmaya başladıkları gözlenmektedir. Bunun sebebi de tarama testlerinin yaygınlaşması ve gelişmesidir. Api ve ark. 594 olgu ile yaptığı bir çalışmada Üçlü Testte artmış risk %38 ile Balcı ve ark. 617 olgu ile yaptığı çalışmada prenatal tarama testlerinde artmış risk %44,1 ile en yüksek grubu oluşturmaktadır (11; 12). Yine, Chun ve ark.'nın güncel çalışmasında en sık endikasyonu tarama testlerinde artmış risk olarak belirtmişlerdir (13). Özkaya'nın yaptığı çalışmada tarama testlerinin yüksekliğine bağlı yapılan A/S oranı ise %67, İskender ve arkadaşlarının çalışmasında yine benzer olarak %61, Çalışkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %76,7 ile günümüzdeki durumu tespit etmektedir (14; 15; 16).

A/S serimizde bir (%1,23) olguda Trizomi 21 kromozom anomalisi saptandı. 4 analiz sonucu ise normal varyantları olarak tespit edildi. Çalışmamızın geneline bakarsak kromozom anomalisi oranı %6,2'dir. Kromozom anomalisi oranları ülkemizde yayınlanan serilerde %3,3-4,5 arasında tespit edilmiştir (9; 10). Başaran ve ark. 301 olguluk serilerinde kromozom anomalisi oranını 11 olgu ile %3,5 olarak bulmuşlardır (17). Zhu ve ark. 46258 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada bu oranı %1,53 olarak saptamışlardır (7). Milewcyk ve ark. bu oranı %5,4 olarak belirtmişlerdir (6). Ancak bizim çalışmamızdaki olgu sayısının kısıtlılığı bu istatistiği tespit açısından yeterli değildir.

Nassar ve ark. 1347 olgu ile yaptıkları çalışmada kromozom anomalisi oranını %2,5; komplikasyon oranını %1,6 ve fetal kayıp oranlarını %0,22 olarak tespit etmişlerdir (18). Deneyimli merkezlerde A/S'e bağlı fetal kayıp oranları %0,1'den fazla değildir. 28163 olgu içeren Armstrong ve ark., serilerinde fetal kayıp oranını %0,2 olarak bildirmişlerdir (19). Lockwood ve Neu'nun, 1375 olguluk A/S serilerinde de fetal kayıp oranını %0,4' tür (20). Anderson ve ark., 1200 olguluk A/S serilerinde %0,8 fetal kayıp bulmuşlardır (21). Tongsong ve ark. ise 2256 olguluk serilerinde fetal kayıp oranını %0,3 olarak tespit edip artışı kontrol grubuna göre anlamlı bulmamışlardır (22). Son yıllarda yapılmış olan Bakker ve ark.'nın çalışmasına göre ise A/S sonrası fetal kayıp %1,11 bulunmuştur (23).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda kayıp oranları benzerdir. Coşkun ve ark. bu oranı %0,9, Api ve ark., %1,18, Bal ve ark. ise %3,3 olarak bildirmişlerdir (8; 11; 24). Eddleman ve ark. yaptığı geniş çaplı bir retrospektif araştırmada 3096 A/S yapılan olgu ile benzer özelliklerde 31907 kontrol grubu karşılaştırılmış ve fetal kayıp artışı açısından herhangi bir farka rastlanmamıştır (25).

Bizim çalışmamızda 2 (%2,46) olguda oligohidramniyos ve bir (%1,23) olguda amniyotik sıvı kaçağı saptanmıştır. Amniyotik sıvı kaçağı gelişen olgu üç gün içerisinde istirahatle düzelmiştir. Her üç olguda miadında sağlıklı bebekler doğurmuşlardır. Abboud ve ark., yaptığı 13 çalışma ve 17186 olguyu içeren bir araştırmada A/S sonrası amniyotik sıvı kaçağı %1.62 olarak bulunmuştur (26). Çalışmamızdaki olgular her ne kadar sayıca az da olsa sonuçlarımız literatürle örtüşmektedir.

Crane ve Kopta'nın çalışmasında A/S işlemi transplasental yapıldığında, komplikasyon sıklığında artma olduğu bildirilmiştir (27). Antsaklis ve Haugen'in çalışmasında ise risk artışı gösterilememiş, transplasental geçiş ve plasentadan uzak bölgeden geçiş yapılan A/S'lerdeki umbilikal Doppler akımları ve fetal kalp atım hızları karşılaştırılmış olup herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır (28; 29). Bizim olgularımızın hiçbirinde plasental geçiş olmadığından transplasental geçilen ve geçilmeyen olgular fetal kayıp açısından karşılaştırılamamıştır.

Amniyotik hücrelerin sitogenetik analizi kurum dışı laboratuvarında yapılmıştır. Hiçbir olgumuzda kültür başarısızlığı saptanmamıştır. Kliniğimize benzer, amniyotik sıvıları kurum dışı merkeze gönderen Güven ve ark. kültür başarısını %98 olarak bulmuştur (30). Müngen ve arkadaşları kurumlarında yaptıkları 2068 olguluk serilerinde kültür başarısı %98,2 olarak saptamıştır (31).

Mozaizm bir diğer ender rastlanan problemdir. Tabor ve ark., A/S'deki mozaizm sıklığını %0.1 olarak saptamışlardır (32). Mozaizm durumunda yeni bir A/S yerine kordosentez yapılması önerilmelidir. Bizim çalışmamızda mozaizme rastlanmamıştır. Çalışmamızda A/S grubu ile kontrol grubu arasında düşük doğum ağırlıklı bebek, preeklampsi, eklampsi, erken membran rüptürü, dekolman plasenta, intrauterin ölüm ve ölü doğum açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki sezaryen oranlarında anlamlı olmasa da artış, A/S grubunda yaşa bağlı, eski sezaryen oranlarının daha fazla olmasının etkisi olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda A/S yapılan gruptakilerin kaygılarından dolayı sezaryenle doğum istemleri de gözlemlenmiştir. Uterin arterlerdeki direnç artışı da yaşla artan dirence bağlanmıştır.

Çalışmamızda asıl amaç A/S'in fetal ve maternal dolaşım üzerine etkilerini saptamak olduğundan A/S öncesi ve sonrası fetal umbilikal ve maternal uterin arterlerdeki A/B ve PI oranlarını karşılaştırdık. Hem A/S'den önce hem de A/S'den 1. dakika ve 1. saat sonra bakılan Doppler ölçümlerinde herhangi bir anlamlı fark saptamadık. Martinez ve ark., yaptığı 471 olguyu içeren bir çalışmada A/S sonrası fetal kalp hızında yaklaşık 1,5 atımlık bir yavaşlama tespit edilmiş ancak fetal umbilikal Doppler ölçümlerinde anlamlı bir farka rastlanmamıştır (33). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Pietropolli ve ark., A/S'in fetal kalp hızında anlamlı düşüşe yol açtığını saptamışlar, ancak Doppler bulgularına çalışmada yer vermemişlerdir (34).

Khalil ve ark., CVS'in uterin arter üzerine etkilerinin incelendiği 8822 olguluk çalışmada, CVS grubunda uterin arter PI ölçümleri arasında anlamlı bir fark göstermemişlerdir (35).

Literatürde A/S'in maternal uterin arterlere olan etkisini irdeleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece Coşkan ve ark., A/S yapılacak gebelerde oluşacak anksiyetenin maternal uterin ve fetal umbilikal arterler üzerine etkisini araştıran bir çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada da A/S sonrası bir ölçüm ile karşılaştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına bakılacak olursa uterin arter Doppler ölçümlerinde, A/S grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmezken, maternal anksiyetenin maternal kalp hızını arttırıp, fetal kalp hızını azalttığı ve daha A/S yapılmadan fetal umbilikal Doppler akımlarının yükseldiği belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda olduğu gibi A/S işleminin eşlere daha ayrıntılı ve anlaşılabilir şekilde açıklanarak, aileye yeterli destek sağlandığı ve işbirliği yapıldığı durumlarda bu etkinin bertaraf edilebileceği düşünülebilir.

Amniyotik sıvı örnekleme amacıyla yapılan A/S işleminin kendisine bağlı olarak uteroplasental kan akımında herhangi bir değişiklik oluşmamaktadır. Bu yönüyle doğru hasta seçimi, deneyimli uygulayıcı ve yakın takip edildiğinde A/S işlemi, klinikte güvenle kullanılacak bir invazif prenatal tanı yöntemidir.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy." *Obstetrics and gynecology* 110.6 (2007): 1459.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 57-74.
3. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015; 45(1), 16-26.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and gynecology*, 2016. 127(5), e108.
5. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG* 2001; 108:1053-6.
6. Milewicz P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. The evaluation of the results of genetic amniocentesis in the II Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical University of Warsaw. *Ginekol Pol*, 2004; 75: 603-6.
7. Y Zhu, S Lu, X Bian, H Wang, B Zhu, H Wang, et al. A multicenter study of fetal chromosomal abnormalities in Chinese

- women of advanced maternal age. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55:379-384.
8. Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin Đ, Menekşe A. 2. trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1995; 5:249 – 256.
 9. Yüce H, Çelik H, Gürateş B, Erol D, Hanay F, Elyas H. Karyotip analizi amacı ile genetik amniyosentez uygulanan 356 olgunun retrospektif analizi. Perinatoloji Dergisi 2006; 14: 73 – 76.
 10. Cengizozlu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki sonuçları. Perinatoloji Dergisi 2002; 1: 14 – 7.
 11. Api O ve ark., Yedi Yıllık İkinci Trimester Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız Perinatoloji Dergisi, Cilt: 17, Sayı: 1/Nisan 2009.
 12. Balcı O., Büyükdoğan M., Özdemir S., Mahmoud A.S., Acar A., Zamani A. 2011, Genetik Amaçlı Uygulanan Bir Yıllık Amniyosentez Olgularının Değerlendirilmesi Selçuk Üniv Tıp Derg ;27(1):6-1.
 13. Chun YY, Ku JY, Song JW, Kim BS, Bae YY, Sun JG, Kee KS Clinical Analysis of 739 Cases of Midtrimester Amniocentesis. Korean J Perinatol. 2005;16(2):146-153. Korean.
 14. Özkaya Ö. 2009, Kliniğimizde son 4 yılda yapılan amniyosentez vakalarının retrospektif analizi: tek hekim sonuçları. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. :16(3)/ 19-22.
 15. Iskender C, Tarım E, Cok T, Kalaycı H, Parlakgümüş A, Yalçinkaya C. Does bleeding affect fetal Doppler parameters during genetic amniocentesis?. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2014;15(2):100-3. Published 2014 Jun 1. doi:10.5152/jtgga.2014.0031.
 16. Çalışkan E, Ozkan S, Cakıroğlu Y, Yalçinkaya O, Polat A, Corakçı A. The effects of maternal anxiety prior to amniocentesis on uterine and fetal umbilical blood flow. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2009;10(3):162-7. Published 2009 Sep 1.
 17. Başaran S, Karaman B, Aydınlı K, Yüksel A. Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Dergisi 1992; 6: 81 – 89.
 18. Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, O'Sullivan MJ. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? Gynecol Obstet Invest, 2004; 58: 100-104.
 19. Armstrong J, Cohen AW, Bombard AT, et al. Comparison of amniocentesis – related loss rates between obstetrician – gynecologists and perinatologists. Obstet Gynecol 2002;99:65S.
 20. Lockwood H, Neu R. Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. Prenat Diagn, 1993; 13:801-805.
 21. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS. Prenatal diagnosis multipl gestation. 20 years experience with amniocentesis. Prenatal Diagnosis, 1991; 11: 263-270.
 22. Tongsong et al. 1998. Second-Trimester Amniocentesis Obstetrics & Gynecology VOL. 92, NO. 1, 64-67.
 23. Bakker M., Birnie E., Robles de Medina P., Sollie K. M., Pajkrt E., Bilardo C. M. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2017;49(5):599–606.
 24. Coşkun A, Arıkan DC, Kıran G, Güven MA, Köstü B, Ceylaner S. Retrospective evaluation of amniocentesis cases. Gynecol Obstet Reprod Med 2009;15(1):12-15.
 25. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 2006;108(5):1067–72.
 26. Abboud P. Zejli, Mansour G, Monnoyer Y, Houareau Lg, Bart H, Bock S. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature. J gynecol obstet biol reprod. 2000. 29(8):741-5.
 27. Crane JP, Kopta M: Genetic Amniocentesis: Impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 1986; 150: 813-816.
 28. Haugen G, Helbig A, Husby H. Umbilical artery Doppler flow velocity waveforms after transplacental amniocentesis. Obstet Gynecol. 2003 Apr;101(4):697-703).
 29. Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E. Michael's S. Genetic Amniocentesis in Women 20-34 Year Old Associated Risks. Prenat Diagn 2000; 20:247-250.
 30. Güven MA, Ceylaner S. Amniyosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 2005; 13: 25 – 29.
 31. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ. Pregnancy outcome following second – trimester amniocentesis: A case – control Study. Am J Perinatol 2006; 23: 25 – 30.
 32. Tabor A, Alfirevic Z: Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther 2010; 27: 1–7.
 33. Martinez JM., Comas C., Ojuel J., Puerto B., Borrell A., Fortuny A. 1996 , Doppler assessment of umbilical flow after genetic amniocentesis Early Human Development V; 44, I; 2, P: 105-111.
 34. Pietropoli A. , Martelli F. , Vicario R. , Montagnoli C. , Ticconi C. , Piccione E. 2011. Evaluation of fetal heart rate variation during amniocentesis: correlation with fetal karyotype Vol. 24, No. 4, P; 587-589.
 35. Khalil A. , Akolekar R. , Syngelaki A. , Penco JMP. , Nicolaidis KH. 2010. Effect of Chorionic Villus Sampling on Uterine Artery Doppler. Fetal Diagn Ther 2010;28 : 9–13.

Şanlıurfa'da 0-6 aylık bebeklerin sadece anne sütü alma durumları ve etkileyen faktörler

Breastfeeding status of 0-6 month old infants and the effective factors in Şanlıurfa

Özlem GÜNER¹ , Fatma KORUK² 

¹ Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

² Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Çalışmada, Şanlıurfa'da 0-6 aylık bebeklerin sadece anne sütü alma durumları ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Materyal ve Metod:** Çalışma kesitsel tipte yapılmıştır. Evrenini Şanlıurfa il merkezinde yaşayan ve 0-6 aylık bebeği olan anneler oluşturmuştur. Örnek seçiminde küme örnekleme yöntemi kullanılmış ve çalışma toplam 203 anne ile tamamlanmıştır. Veriler, Veri Toplama Formu ve Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği aracılığı ile 15 Mayıs – 30 Haziran 2015 tarihleri arasında, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Araştırma için Harran Üniversitesi Etik Kurulundan yazılı, katılımcılardan ise sözlü izin alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma, tek değişkenli analizlerden Ki-kare ve Man Whithney-U testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin sadece anne sütü alma üzerindeki etkisi çok değişkenli analizlerden Lojistik Regresyon Modeli (Enter) yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada annelerin %71.4'ünün emzirme deneyiminin olduğu, %1.5'nin ilk emzirmede sorun yaşadığı, %57.1'nin bebeğine doğum sonrası anne sütü dışında ek gıda verildiği belirlenmiştir. Sadece anne sütü verme davranışı, bebeği bir aylık olan annelerde %37.9 iken, bebeği altı aylık olan annelerde %26.5'tir. İlk emzirmede sağlık personelinin yardım alanlarda ($p<0.05$), ilk emzirme öncesi anne sütü dışında gıda verilmeyenlerde ($p<0.001$) ve emzirme öz yeterlilik ölçek puanı yüksek olanlarda ($p<0.001$) sadece anne sütü verme davranışının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizinde, sadece anne sütü ile besleme riskinin, bebeğine ilk emzirme öncesi anne sütü dışında gıda verilerinde 139 kat fazla olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Örneklem grubunda sadece anne sütü verme davranışının oldukça düşük olduğu, doğum sonrası yapılan eğitim ve danışmanlıkların sadece anne sütü ile besleme davranışında etkili olduğu belirlenmiştir. Annelerin emzirme konusunda, gebelikten başlayarak doğum sonu süreçte dahil sağlık personeli tarafından bilgilendirilmesi ve desteklenmesi, emzirme başarısını arttırmak için öz yeterliliklerini yükseltmeye yönelik girişimlerde bulunulması, doğum sonu süreçte bebeklere anne sütü dışında gıda verilmesinin önlenmesi için gerekli eğitim ve danışmanlıkların yapılması önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, Emzirme

Abstract

Background: The study was conducted to determine only the breastfeeding status of 0-6 month-old infants in Şanlıurfa and the effective factors.

Methods: The study is cross-sectional. The population of the study consisted of mothers who had 0-6 month-old infants and resided in the city center of Şanlıurfa. The cluster sampling method was used in the sample selection and the study was completed with total 203 mothers in the environment. The data were collected using the face-to-face interview technique between 15 May – 30 July 2015 by using Data Collection Form and Breastfeeding Self-Efficacy Scale. A written permission from Harran University Ethics Committee and verbal consent from the participants were obtained for the study. Percentage, mean, and standard deviation from descriptive statistics as well as Chi-square and Mann Whitney-U test from univariate analysis were used to assess the data. The effect of independent variables on breastfeeding was evaluated by the Logistic Regression Model (Enter) method.

Results: It was found in the study that out of the mothers, 71.4% had breastfeeding experience, 1.5% had problems with their first breastfeeding, and 57.1% gave supplementary food to their babies other than breast milk after the birth. The rate of only breastfeeding their babies was 37.9% in mothers behavior one-month-old infants and 26.5% in mothers behavior six-month-old infants. The rate of only breastfeeding was determined to be higher in mothers behavior who received help from healthcare professional in the first breastfeeding ($p<0.05$), did not give any food other than breast milk before first breastfeeding ($p<0.001$), and had high score of breastfeeding self-efficacy scale ($p<0.001$). In the logistic regression analysis, the risk of not feeding the babies only with breast milk was 139 times higher in those giving supplementary food other than breast milk before the breastfeeding.

Conclusions: According to the results of the study, it was determined that the rates of only breastfeeding was quite low in the sample group and the postpartum training and counselling were only effective in breastfeeding behaviors. In accordance with these results, it is recommended to inform and support the mothers about breastfeeding by the healthcare professional also in the postpartum period starting from the pregnancy, increase their breastfeeding self-efficacy to increase breastfeeding success, and to make necessary training and counselling to prevent giving any supplementary food to the infants other than breast milk in postpartum process.

Keywords: Breast milk, Breastfeeding

**Sorumlu Yazar /
Corresponding Author**

Dr. Fatma KORUK

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Doğum ve Kadın
Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (542) 724 02 12

Fax: 0(414) 318 32 03

E-mail: fgozukara18@gmail.com

Geliş tarihi / Received:07/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 05/03/2019

Giriş

Kadın yaşamı süresince kadınlık rollerini gerçekleştirirken birçok fizyolojik evreden geçer. Bu evrelerden biri de doğurganlık çağının içinde olduğu laktasyon dönemidir. Laktasyon döneminde yapılan emzirme anne sütünün en sağlıklı verilme yoludur (1). Emzirmenin anne ve bebek sağlığına biyolojik ve duygusal olarak olumlu etkileri vardır (2). Birçok uluslararası ve ulusal kuruluş emzirmeyi desteklemektedir (3). Amerikan Pediatri Birliği, doğumdan sonra ilk 6 ay anne sütü ile beslemeyi tavsiye etmektedir (3). Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF- United Nations International Children's Emergency Fund) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğumdan sonra ilk yarım saat içinde emzirmeye başlayıp, ilk 6 ay anne sütü ile beslemeyi önermektedir (3).

Dünyada gelişmekte olan ülkelerde 6 aydan küçük bebeklerin %39.0'u sadece anne sütü alırken bebeklerin %58.0'inde 20 ile 23. aya kadar anne sütü alımı devam etmektedir (4). Ülkemizdeki çocukların bir süre emzirilme oranı %96.0'dır (5). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) (2013) sonuçları doğumdan sonra ilk bir saat içinde çocukların %50.0'sinin emzirilmeye başladığını göstermektedir. Emzirmeye erken başlama bölgelere göre doğuda %39.0, orta bölgede %57.0 olarak değişiklik göstermektedir. TNSA 2013 verileri bebeklerin %58.0'inin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslendiğini ortaya koymuştur. Bu yüzde, yaşla birlikte azalmakta ve 4-5 aylık bebeklerde %10.0'a kadar gerilemektedir (5).

Emzirmeyi etkileyen pek çok faktör vardır. Annenin eğitim durumu, doğum öncesi emzirme eğitimi alma durumu ve doğum şekli bu faktörler arasındadır (6). Bunların yanı sıra gelir düzeyi, emzik/biberon kullanımı ve ilk emzirme zamanının emzirme üzerinde etkileri bulunmuştur (7). Bazı çalışmalar; annenin yaşı, çalışma durumu, sigara içme durumu, etnik yapı, annenin öz güveni, annenin emzirmeye tutumu, anne ile bebeğin aynı odada kalması, doğum sonu hastanede kalma süresi, aile desteğinin yetersiz olması, annenin çevresi ile ilişkisi, annenin tecrübesiz olması gibi faktörlerin de emzirmeyi etkilediğini saptamıştır (8,9). Yapılan çalışmalarda emzirmeyi etkileyen diğer önemli bir faktörün ise annenin öz yeterlilik algısı olduğu belirtilmektedir (10,11).

Başarılı bir emzirmenin başlaması ve sürdürülmesi doğum sonrası birçok faktörden etkilenmektedir. Emzirme davranışını olumsuz etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması ve emzirmeye ilişkin var olan sorunların çözülmesi sağlık personeli tarafından emzirme danışmanlığı ile sağlanır. Sağlık profesyonelleri tarafından doğum öncesi dönemden başlatılan, gebelerin bireysel farklılıkları ve eğitim düzeyleri gözeticilerle verilen anne sütü ve emzirme konusundaki eğitimler ile ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenme oranları ve sürelerinin arttırılabileceği; anne, bebek ve toplum sağlığının

yükseleceği görülmektedir (12).

Şanlıurfa doğurganlığın (toplam doğurganlık hızı 4.1) fazla olduğu, dolayısıyla bebek ve çocuk nüfusun yüksek olduğu bir ildir. Aynı zamanda Şanlıurfa bebek ölümlerinin (bebek ölüm hızı binde 14.4) de yüksek olduğu bir ildir (5,13). Bu açıdan değerlendirildiğinde, bu bölgede emzirme ve bebeklerin sadece anne sütü ile beslenme konusu daha önemli hale gelmektedir. Bu nedenle çalışma, Şanlıurfa'da 0-6 aylık bebeklerin sadece anne sütü alma durumlarını ve bunu etkileyen faktörleri araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Tipi

Araştırma kesitsel tipte yapılmıştır.

Yürütüldüğü Tarih

Araştırma, 15 Mayıs – 30 Haziran 2015 tarihleri arasında yapılmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini, Şanlıurfa il merkezinde yaşayan ve 0-6 aylık bebeği olan anneler oluşturmuştur. Örneklem seçiminde küme örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Her sokak bir küme olarak kabul edilmiştir. 0-6 aylık bebeği olan kadınlar ise küme birimi olarak alınmıştır. İl merkezinde toplam 4227 sokak vardır. Örnek büyüklüğünü hesaplamak için 10 sokakta pilot çalışma yürütülmüştür. Pilot çalışma sonunda; Ortalama küme çapı 4.2, yığın tahmini oranı 0.35, tahmini varyansı 0.014, hata sınırı 0.1 alınarak gerekli küme sayısı 57.11 olarak hesaplanmıştır. Basit rastgele yöntemle sokaklar seçilerek örneklem sayısına ulaşılmış ve çalışma toplam 203 anne ile tamamlanmıştır.

Verilerin Toplanması

Veriler araştırmacılar tarafından literatür (2,10,14,15-17) taranarak oluşturulan Veri Toplama Formu ve Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği (18) ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır.

Veri Toplama Formu; 0-6 aylık bebeği olan annelerin sosyo-demografik özelliklerini (yaş, öğrenim durumu, çalışma durumu, eşinin yaşı, eşinin öğrenim durumu, eşinin çalışma durumu, en çok konuşulan dil, gelir durumu, sağlık güvenceleri, aile tipi, evlilik süresi) içeren 11 soru; gebelik ve doğum öyküsüne ilişkin (toplam gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı, gebeliğin planlı olması, doğumun nerde yapıldığı, doğum şekli, doğumda sorun yaşama durumu, bebeğin cinsiyeti, bebeğin kilosu, bebeğin kaç aylık olduğu, bebekte sağlık sorun varlığı) 10 soru; emzirme öyküsü ve şimdiki emzirme davranışı özelliklerine ilişkin (emzirme deneyimi, önceki çocukları ne kadar süre emzirilmesi, anne sütüne ilişkin bilgi alma durumu, hangi bilgileri aldığı, bilgileri kimden aldığı, doğum sonrası ilk ne zaman emzirdiği, ilk emzirmede sorun yaşama durumu, ilk emzirmede yardım alma durumu, meme sorunu yaşama durumu, ilk emzirme

öncesi anne sütü dışında bir gıda verilme durumu, anne sütü dışında verilen ilk gıda, şuan anne sütü dışında bir şey verilme durumu, ne verdiği, ne kadar süredir verdiği, yalnız anne sütüyle ne kadar süre beslemeyi düşündüğü, toplam kaç ay emzirmeyi düşündüğü, emzirme sıklığı, emzirme süresi, gece emzirme durumu, emzik/biberon kullanma durumu, emzik/biberon kullanma nedeni, emzirmede eş desteği, eşin destek olduğu konular) ilişkin 23 soru olmak üzere toplam 44 sorudan oluşmaktadır.

Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği; annelerin emzirme öz yeterlilik düzeylerini değerlendirmek amacıyla, Dennis ve Faux tarafından geliştirilmiştir (19). İlk formu 33 maddelik olan ölçeğin 2003 yılında 14 maddelik kısa formu geliştirilmiştir (20). Dennis daha kolay uygulandığı ve öz yeterliliği doğru değerlendirdiği için kısa formu önermektedir. Bu ölçek, annelerin emzirmeye ilişkin kendilerini ne kadar yeterli hissettiklerini değerlendirmektedir. Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği 5 puanlı Likert tipi bir ölçektir (1= "Hiç emin değilim" ve 5 = "Her zaman eminim"). Bandura'nın önerdiği gibi tüm maddeler pozitif yöndedir (18). Ölçekten alınabilecek en düşük puan 14, en yüksek puan 70'tir. Puanın yükselmesi emzirme öz yeterliliği göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tokat (21) tarafından yapılmış olup Cronbach's Alfa değeri 0,86 olarak bulunmuştur. Ölçeği kişinin kendisi doldurmada ve uygulanma süresi 5-7 dakika arası değişmektedir.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma, tek değişkenli analizlerden Ki-kare ve Man Whithney-U testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin sadece anne sütü alma üzerindeki etkisi çok değişkenli analizlerden Lojistik Regresyon Modeli (Enter) yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı fark yaratan Emzirme Öz Yeterlilik Ölçek Puanı (süreklili), ilk emzirme öncesi anne sütü dışında gıda verilme durumu (katagorik; verildi-verilmedi) ve doğumdan sonra yardım eden kişi (katagorik; anne, abla, sağlık personeli) değişkenleri lojistik regresyon modeline alınmıştır. Doğumdan sonra yardım eden kişi değişkeni modele alınırken sağlık personeli ve diğerleri olarak modele alınmıştır. Bulgular %95.0 güven aralığında 0.05 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (16.01.2015 tarih ve 01 sayılı) yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlardan ise bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

Bulgular

Annelerin yaş ortalaması 27,2 (± 4.04) olup, %40,4'ü herhangi eğitim düzeyine sahip değildir. Annelerin %94,6'sı gelir getiren herhangi bir işte çalışmamaktadır, %53,2 gelir durumlarını orta olarak değerlendirmiştir ve %21,2'sinin herhangi bir sağlık güvencesi bulunmamaktadır. Eşlerinin yaş ortalaması 29.06 \pm 4,4 olup, %13,3'ü herhangi eğitim düzeyine sahip değildir, %54,1'i işçi olarak çalışmaktadır. Evde en çok konuşulan dil Türkçe'dir (%83,7) ve %98,5'i çekirdek ailedir.

Annelerin gebelik sayısı ortalaması 2.7 \pm 1.4 ve yaşayan çocuk sayısı ortalaması 2.3 \pm 1.1'dir. Annelerin %64,0'ü son doğumunu özel hastanede gerçekleştirmiştir. Bu doğumların % 61,1'i normal vajinal doğumdur. Bebeklerin %55,7'si kız, %44,3'ü erkektir. Bebeklerin %93,1'inin doğum kilosu 2500-4000 gr arasındadır. Bebeklerin çoğunluğunun yaşı (%28,1) 3 aydır. Doğumların tamamında herhangi bir sorun yaşanmamıştır, bebeklerde herhangi bir sağlık sorunu bulunmamaktadır.

Annelerin %71,4'ünün emzirme deneyimi vardır, %80,8'i anne sütü ve emzirmeye ilişkin bilgi almıştır. Annelerin % 57,6'sı doğumdan ilk 15 dakika sonra emzirdiğini belirtmiştir ve %98,5'i ilk emzirmede sorun yaşamamıştır. İlk emzirmede sorun yaşayanlarda ise, en çok sütün azlığından dolayı sorun yaşandığı (%66,7) belirlenmiştir. Annelerin %64,0'ı ilk emzirmede yardım aldığını, %45,4'ü ise ilk yardım aldığı kişinin sağlık personeli olduğunu belirtmiştir. Annelerin %90,6'sı emzik/biberon kullandığını, bunun nedeninin ise sıklıkla mama vermek (%64,1) ve uyutmak (%26,1) olduğunu ifade etmiştir.

Annelerin %69,5'i emzirme sürecinde eşinden destek gördüğünü belirtmiştir. Annelerin toplam Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği puan ortalaması 51.6 \pm 5.8'dir.

Annelerin, %57,1'i bebeklerine doğum sonrasında anne sütü dışında bir gıda verildiğini, %62,1'i halen ek gıda verdiğini, %42,9'u ise şuan sadece anne sütü vermeye devam ettiğini belirtmiştir. Ek gıda verenlerin %92,9'u hazır mama vermektedir. Ek gıdaya geçiş zamanları ise en fazla 2. (%29,4) ve 3. (%26,2) ayda olmuştur (Tablo 1).

Annelerin sadece anne sütü vermesini etkileyebileceği düşünülen pek çok faktör incelenmiştir. İlk emzirmede sağlık personelinin yardım alanlarda ve ilk emzirme öncesi anne sütü dışında gıda verilmeyenlerde sadece anne sütü verme orantısının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan istatistik değerlendirmede ilk emzirmede sağlık personelinin yardım alma ve ilk emzirme öncesi anne sütü dışında gıda verilme durumu açısından gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo 2). Sadece anne sütü veren annelerin, sadece anne sütü vermeyen annelere göre emzirme öz yeterlilik ölçeğinden daha yüksek puan aldığı, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur

($p < 0.05$) (Tablo 3).

Sadece anne sütü verme durumu ile; annenin ($p=0.91$) ve babanın ($p=0.82$) yaşı, annenin ($p=0.07$) ve babanın ($p=0.49$) eğitim durumu, annenin ($p=0.21$) ve babanın ($p=0.73$) çalışma durumu, konuşulan dil ($p=0.42$), gelir durumu ($p=0.08$), aile tipi ($p=0.29$), evlilik süresi ($p=0.86$), toplam gebelik ($p=0.38$) ve çocuk ($p=0.41$) sayısı, doğumun yapıldığı yer ($p=1.00$), doğum şekli ($p=0.29$), bebeğin cinsiyeti ($p=0.63$), bebeğin yaşı ($p=0.21$) ve kilosu ($p=1.00$), emzirme deneyimi ($p=0.26$), emzirmeye ilişkin bilgi alma ($p=0.22$), doğum sonrası emzirme süresi ($p=0.71$), ilk emzirmede sorun yaşama ($p=0.29$) açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tek değişkenli analizlerde anlamlı fark yaratan, doğumdan sonra yardım eden kişi (katagorik), doğumdan sonra ek gıda verilme durumu (katagorik) ve Emzirme Öz yeterlilik Ölçek Puanı (sürekli) değişkenleri lojistik regresyon modeline alınmıştır.

Yapılan regresyon analizine göre, doğumdan sonra anne sütü dışında ek gıda verilmesi, sadece anne sütü verme durumunu 139 kat olumsuz etkileyen bir faktör olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 1. Annelerin Emzirme Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	Sayı	%
Doğum Sonrası Anne Sütü Dışında Gıda Verilme Durumu		
Verildi	116	57.1
Verilmedi	87	42.9
Şuan Anne Sütü Dışında Bir Gıda Verme Durumu		
Veriliyor	126	62.1
Verilmiyor	77	37.9
Verilen Gıda (n=126)		
Su	9	7.1
Hazır Mama	117	92.9
Verilme Zamanı (n=126)		
0-1 ay	23	18.3
2 ay	37	29.4
3 ay	33	26.2
4 ay	17	13.5
5 ay	9	7.1
6 ay	7	5.6

Tablo 2. Annelerin Emzirme Özelliklerinin Sadece Anne Sütü Verme Durumuna Göre Dağılımı

Emzirme Özellikleri	Sadece Anne Sütü Verme Durumu				X ²	P
	Evet		Hayır			
	Sayı	%	Sayı	%		
İlk Emzirmede						
Yardım Eden Kişi						
Sağlık Personeli*	21	29.6	50	70.4		0.040
Anne/Abla	26	35.6	47	64.4	6.451	
Yardım Almayanlar						
İlk Emzirme Öncesi						
Anne Sütü Dışında Gıda Verilme Durumu						<0.001
Verildi	0	0	116	100.0		
Verilmedi	77	88.5	10	11.5	161.67	

* Fark yaratan grup

Tablo 3. Emzirme Öz Yeterlilik Ölçek Puanının Sadece Anne Sütü Verme Durumuna Göre Dağılımı

Özellikler	Sadece Anne Sütü Verme Durumu		M-W U	P
	Evet	Hayır		
	Ortanca (Min-Mak)	Ortanca (Min-Mak)		
Toplam Ölçek Puanı	54(45-70)	49.5(41-61)	2234.0	<0.001

Tablo 4. Annelerin Sadece Anne Sütü Verme Durumunu Etkileyen Faktörlerinin Lojistik Regresyon Modeli

Etkileyen Faktörler*	B	P	OR	%95 CI
Yardım Eden Kişi (Sağlık Personeli)	0.091	0.876	1.095	0.350
Anne Sütü Dışında Gıda Verilmesi (Evet)	4.937	0.000	139.3	42.602
Toplam Ölçek puanı	0	0.995	1	0.907
Sabit	-2.081	0.463	0.125	

* Lojistik regresyon modeli Enter yöntemiyle yapılmıştır.

Tartışma

Dünya genelinde yetersiz emzirme, mama kullanımı ve ek gıdaya erken başlama davranışı oldukça yaygın olup, ilk altı ayda yalnızca anne sütü alma oranı %38'dir (17). Ülkemizde de sadece anne sütü ile besleme davranışı düşüktür (5). Çalışmada sadece anne sütü verme, bir aylık bebeği olan annelerde %37.9 iken, 6 aylık bebeği olan annelerde %26.5'e gerilemiştir. Çalışmaya katılan annelerin büyük çoğunluğunun emzirme deneyimlerinin olması, emzirmeye ilişkin herhangi bir sorun yaşamamaları ve emzirme sürecinde eş desteğinin olmasına rağmen elde edilen bu sonuç emzirmeyi etkileyebilecek başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmada annelerin emzirme eğitimi aldıklarını belirtmelerine rağmen emzirme oranlarında artışın olmaması verilen eğitimin davranış değişikliği yaratmada etkisinin sınırlı kaldığını düşündürmektedir.

Çalışmada ilk emzirmede sağlık personeli tarafından yardım alan annelerin sadece anne sütü ile besleme oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde de benzer şekilde sağlık personeli tarafından doğum sonu dönemde verilen desteğin emzirme süresini uzattığı ve anne sütü ile beslenme süresini artırdığı gösterilmiştir (22).

Tıbbi bir gerekçe olmadıkça hazır mama verilmemesi kanıtlarla desteklenmektedir (19). Çalışmada, annelerin büyük çoğunluğunun ilk emzirme öncesi anne sütü dışında hazır mama verdiği, bunun sadece anne sütü verme durumunu 139 kat olumsuz etkilediği bulunmuştur. Benzer şekilde 6 aydan küçük ve emziren çocukların %28'inde hazır mamanın en çok verilen ek gıda olduğu belirlenmiştir (5). Bu sonuçlar, "bebekleri emzirmek yerine hazır mama ile beslemek" davranışının üzerinde durulması gereken önemli bir sorun olduğunu

göstermektedir. Bebek-anne ve toplum sağlığı yönünden risk oluşturması bakımından da kritik önem taşımaktadır. Yüksek oranda emzirme eğitimi almalarına rağmen annelerin emzirmemesi düşündürücüdür. Çalışmamızla benzer şekilde Gölbaşı ve arkadaşlarının çalışmasında (2018), annelerin yarısından fazlasının son gebeliğinde anne sütü ve emzirme konusunda bilgi almasına rağmen doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde emzirme (%34,8) davranışının düşük olduğu belirlenmiştir (23). Bu durum gebelikte verilen eğitimlerin niteliği, verilme zamanı, kullanılan yöntemler, tekrarların olmaması gibi faktörlerin bilginin davranışa dönüşmesinde etkili olduğunu ya da erken emzirmeyi etkileyebilecek başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.

Annelerin emzirmeye teşvik edilmesinde verilen eğitimlerin yanında annenin öz yeterliliği de oldukça önemlidir (3,10,24). Annelerin emzirme konusunda edindikleri bilgileri davranışa dönüştürmede kendilerine inanmaları ve özgüven taşımaları etkili emzirmeyi artıracaktır (25). Çalışmada Emzirme Öz Yeterlilik Ölçeği puan ortalaması 51.6 olarak bulunmuştur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada öz yeterlilik puanı 50'nin altında olan anneler emzirme konusunda riskli bulunmuş ve bu annelere emzirme danışmanlığı desteğinin etkin olarak verilmesi önerilmiştir (26). Buna dayanarak, çalışmamıza katılan annelerin emzirme öz yeterlilik düzeylerinin yeterli olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan bazı çalışmalar (10,11) bizim araştırmamızın sonucunu destekler nitelikte olup emzirme başarısı ile öz-yeterlilik arasındaki pozitif ilişkiyi doğrulamaktadır. White'in çalışmasında kendi emzirmesini başarılı bulan annelerin doğum sonu emzirme öz yeterliliğinin arttığı ve emzirme sürelerinin daha uzun olduğu, bebeğin beslenmesine ilişkin sorunları çözme puanı ile emzirme öz-yeterlilik puanının pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir (27). Anneler eğer kendilerini emzirme konusunda yeterli ve başarılı hissediyorlarsa veya bu konuda desteklenip öz-yeterlilikleri yükseldiyse emzirme başarılarının arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmada, örneklem grubunda sadece anne sütü verme oranlarının oldukça düşük olduğu, doğum sonrası yapılan eğitim ve danışmanlıkların sadece anne sütü ile besleme davranışında etkili olduğu belirlenmiştir. Annelerin emzirme konusunda, gebelikten başlayarak doğum sonu süreçte dahil sağlık personeli tarafından bilgilendirilmesi ve desteklenmesi, emzirme başarısını arttırmak için öz yeterliliklerini yükseltmeye yönelik girişimlerde bulunulması, doğum sonu süreçte bebeklere anne sütü dışında gıda verilmesinin önlenmesi için gerekli eğitim ve danışmanlıkların yapılması önerilmiştir.







Kaynaklar

1. Cangöl E, Şahin N. Emzirmeyi Etkileyen Faktörler ve Emzirme Danışmanlığı. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 2014;45:100-5.
2. Özkan H, Ust Z, Gündoğdu G, Çapık A, Şahin S. Erken Postpartum Dönemde Emzirme ve Depresyon Arasındaki İlişki. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2014; 48(2) .
3. Dennis CL. Breastfeeding Peer Support: Maternal and Volunteer Perceptions from a Randomized Controlled Trial, BIRTH; 2002; 29(3).
4. Irmak N. Anne Sütünün Önemi ve İlk 6 Ay Sadece Anne Sütü Vermeyi Etkileyen Unsurlar. Jour Turk Fam Phy 2016; 07 (2): 27-31.
5. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Erişim yeri: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf Erişim tarihi: 27 Temmuz 2017.
6. Bolat F, Uslu S, Bolat G, Bülbül A, Arslan S, Çelik M, ve ark. İlk Altı Ayda Anne Sütü ile Beslenmeye Etki Eden Faktörler. Çocuk Dergisi, 2011; 11(1): 5-13.
7. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda Anne Sütü Verme Eğilimi ve Buna Etki Eden Faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005; 48 (3), 226-233.
8. Creedy DK, Dennis CL, Blyth R, Moyle W, Pratt J, De Veries S.M. Psychometric Characteristics of the Breastfeeding Self_Efficacy Scale:Data from an Australian Sample. Research in Nursing and Health, 2003; 26 (2), 143-152.
9. Dennis C.L. The Effect of Peer Support on Postpartum Depression:a Pilot Randomized Controlled Trial,Can J Psychiatry, 2002; 48, 2.
10. Yenal K, Aluş Tokat M, Durgun Ozan Y, Çeçe Ö, Bakılan Abalın F. Annelerin Emzirme Öz yeterlilik Algıları ile Emzirme Başarıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2013; 10(2): 14-19.
11. Meedya S, Fahy K, Kable A. Factors That Positively Influence Breastfeeding Duration to 6 Months: A Literature Review. Women Birth 2010; 23(4):135-145.
12. Gözükara F. Emzirmenin Başarılmasında Anahtar Faktör: Baba Desteğinin Sağlanması ve Hemşirenin Roller. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2014;11,3.
13. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm İstatistikleri, 2017. Sayı:27592, 7 Haziran 2018. Erişim yeri: file:///C:/Users/User/Downloads/%C3%96%C3%BCm_%C4%B0st atistikleri_07.06.2018.pdf. Erişim tarihi: 27 Temmuz 2018.
14. Selimoğlu MA, Celiloğlu ÖS, Celiloğlu C. Anne Sütü ile Beslenmenin İleri Yaşama Etkileri. Türk Pediatri Arşivi, 2010; 45, 309-314.
15. Gözükara F. Ebeveynlere Emzirmeye Yönelik Verilen Eğitim ve Danışmanlık Hizmetlerinin Emzirme Davranışına Etkisi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2012.
16. Eryılmaz G. Laktasyon ve Emzirme. In: Şirin A, Kavlak O, Eds. Kadın Sağlığı, 1. Baskı. Bedray Basın Yayıncılık, İstanbul, 2008: 759-790.
17. World Health Organization/United Nations International Emergency Fund. Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care. Section 3, Breastfeeding Promotion and Support in a Baby-Friendly Hospital, 2009: 58.
18. Balogun OO, Dagvadorj A, Anigo KM, Ota E, Sasaki S. Factors Influencing Breastfeeding Exclusivity During The First 6 Months of Life in Developing Countries: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. Maternal and Child Nutrition. 2015; 11:433-51.
19. Öztürk Can H. Doğum Sonrası Bakım Rehberlerinin Kanıt Temelli Çalışmalarla Gözden Geçirilmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık

- Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015; 5 (2): 40-47.
20. Bandura A. Health Promotion from the Perspective of Social Cognitive Theory. *Psychology and Health*, 1998;13:623-649.
 21. Wood NK, Woods NF, Blackburn ST, Sanders EA. Interventions that Enhance Breastfeeding Initiation, Duration, and Exclusivity: a Systematic Review. *Mcn Am J Matern Child Nurs*. 2016; 41(5):299-307.
 22. Toprak F, Turan Z, Erenel A. Doğum Sonu Erken Dönem Hemşirelik Uygulamalarında Güncel Yaklaşımlar. *Gümüşhane Sağlık Bilimleri Dergisi Derleme Makalesi*, 2017; 6(2): 96 – 103.
 23. Gölbashi Z, Eroğlu K, Kaya D. Doğum Yapan Kadınların Anne Sütü ve Emzirme Mitlerine İnanma Durumlarının Belirlenmesi. *KOU Sağ. Bil. Derg.* 2018, C.4, S.2, s. 32-43.
 24. Tokat MA, Okumuş H. Emzirme Öz Yeterlilik Algısını Güçlendirmeye Temelli Antenatal Eğitimin Emzirme Öz Yeterlilik Algısına ve Emzirme Başarısına Etkisi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2013;10(1):21-29.
 25. Blyth R, Creedy DK, Dennis CL. Effect of Maternal Confidence on Breastfeeding Duration: an Application of Breastfeeding Self-efficacy Theory. *Birth*, 2002;29(4):278-84.
 26. Nanishi K, Green J, Taguri M, Jimba M. Determining a Cutoff Point for Scores of the Breastfeeding Self-efficacy Scale- Short Form: Secondary Data Analysis of an Intervention Study in Japan. *PLoSOne* 2015;10:e0129698.
 27. White ML. A Correlational Study Examining the Relationships Among Maternal Breastfeeding Self –Efficacy, Problem-Solving Skills, Satisfaction With Breastfeeding Experience, and Duration. Newfoundland: Memorial University of Newfoundland, School of Graduate Studies, Master of Nursing, 2002.

Dental travmada kullanılan farklı splint tiplerinin periotest yöntemi ile değerlendirilmesi

The evaluation of different splint types used in dental trauma with periotest method

Mehmet Sinan Doğan¹ , Abdulsamet Tanık² , Ahmet Aras¹ , Osman Ataş³ , Abdullah Emre Karaali⁴ ,
Ayşe Günay⁵ 

¹ Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.

² Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.

³ Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye.

⁴ Serbest Diş Hekimi, Hatay, Türkiye.

⁵ Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

Öz.

Amaç: Dental travmaya maruz kalan dişin stabilizasyonunun sağlanması hem dişin hemde komşu dokuların iyileşmesinde önemli faktörlerden biridir. Travma sonucu dişte meydana gelen yaralanma şekline göre çeşitli splint tipleri ve yöntemleri kullanılmaktadır. Bu invitro çalışmamızın amacı klinik uygulamada sık kullanılan çeşitli splint yöntemlerinin periotest sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada akrilik modellere yerleştirilmiş 30 adet çekilmiş daimi ön grup dişler kullanıldı. Dişler, biri kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubu hariç diğer gruplara 4 farklı splint yöntemi uygulandı. Her grubun işlem öncesi ve sonrası periotestleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmada elde edilen bulgular neticesinde işlem sonrası Ribbond (Grup D) haricindeki gruplarda periotest değeri eksi değerlerin altına indiği görüldü. Ayrıca periotest değeri farkı da en fazla Grup D'de görüldü.

Sonuç: Çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda travma sonucu dişlerde oluşan mobilitenin tedavisinde Ribbond splintlerin tercih edilmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dental splint, Periotest, Dental travma.

Abstract

Background: The stabilization of the tooth exposed to dental trauma is one of the important factors in the healing of both the tooth and the adjacent tissues. Various types of splint and methods are used according to trauma. The aim of this in vitro study is to evaluate the periotest results of various splint methods commonly used in clinical practice.

Methods: In this study, 30 extracted, fixed anterior teeth placed in acrylic models were used. The teeth were divided into 5 groups, one of them as control group. 4 different splint methods were applied to all groups except control group. Before and after the periotests of each group were measured.

Results: The results of the study showed that the peri-test values were lower than the negative values in the groups except Ribbond (Group D) after the procedure. In addition, the most significant difference in periotest value was seen in Group D.

Conclusion: It is thought that ribbond splints should be preferred in the treatment of mobility in teeth due to trauma according to the data obtained in the study.

Keywords: Dental splint, Periotest, Dental trauma.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Sinan DOĞAN

Harran Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı
Şanlıurfa, Türkiye.

Tel: +90 534 241 24 61

E-mail: dtliler@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 05/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 12/02/2019

Giriş

Oral bölgede travma sonucu oluşan yaralanmalar insanların tedavi gördüğü tüm yaralanmaların %5'ini oluşturmaktadır. Bu oran okul çağındaki çocuklarda yükselmektedir (1,2). Diş yaralanmalarının gelecekte diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan daha fazla diş sağlığını etkileyeceği bildirilmiştir (3).

Dental travmalar hem süt hem de daimi dişlenmeyi etkilemektedir. Dental travma sonucu dişte ve dişi destekleyen çevre dokularda hasar oluşmaktadır (4,5).

Travmadan etkilenen dişin stabilizasyonu dişi destekleyen periodontal dokunun iyileşmesinde önemli bir konudur. Çünkü travma sonrası periodontal dokuda oluşan akut hasar dişte oluşan mobilitenin azaltılması ile iyileşmektedir. Travmaya uğramış dişteki periodontal doku hasarı ile oluşan lüksasyonlarda, lükse dişler sağlıklı dişlere splinte edilerek stabilize edilmelidir. Bu işlem ile çiğneme ve ağız çevresi kasların oluşturacağı kuvvetleri diğer dişlere dağıtarak yaralanan dişin üzerine gelecek yük azaltılmış olacaktır (4).

İdeal splint yönteminin dişin fizyolojik hareketine engel olmayacak şekilde olması tavsiye edilmektedir (3). Dişin fizyolojik hareketinin devam etmesiyle kollogen yapım ve maturasyonu devam edecektir. Bunun yanı sıra revaskülarizasyon ve periodontal dokularda reataşman oluşumu aktive olmaktadır(5). Yapılan çalışmalarda esnek olmayan splint (rijit) veya uzun süreli splintlemenin periodontal ligamentlerde iyileşmede komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir. Bunun sonucunda dişte kök rezorbsiyonuna ve ankiloza neden olduğu tespit edilmiştir (3).

Literatürde çok sayıda splint tipleri belirtilmiştir. Tel-kompozit, naylon iplik-kompozit, ribbond, tel-siyanoakrilat, direk kompozit, buton-braket, sütür ve titanyum travma splint gibi türler kullanılmaktadır (6).

Dişin mobilitesini ölçen metodlar objektif ve sübjektif olarak sınıflandırılmıştır. Sübjektif metod Miller tarafından tanımlanmıştır. Dişin iki el aleti arasında oluşan mobilitesi 4 aşamalı indeks kullanılarak ölçülmüştür. Hızlı ve kolay bir metod olduğu için rutin olarak klinik uygulamada kabul görmüştür. Bu metod sonucu ölçülen değerler testi yapan doktora bağlı olarak değişebilmektedir (7). Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda periodontomer, holografik interferometry, laser vibrometry ve fotogrammetri gibi aletler ile dişlerin mobilitesi değerlendirilmiştir. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda splintin sertliğini ölçmek için dinamik periotest tekniği kullanılmıştır (8).

Periotest metodu periodontolojide, implantolojide, ortodontide ve dental travmatolojide dişin mobilitesini ölçmede kullanılmaktadır. Periotest dişin mobilitesini hem horizontal hem de vertikal olarak ölçmektedir. Ölçümler -8 ile +50 arasında değişebilmektedir. Bu yöntem dental travma sonrası dişin mobilitesini ve splintin sertliğini değerlendirilmesi için yaygın kullanıma sahiptir (9,10).

Bu çalışmamızın amacı 4 farklı splint tipi kullanarak dişlerde oluşan mobilitenin periotest cihazı ile ölçülüp karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada periodontal nedenlerden dolayı çekilmiş 30 adet üst ön grup dişler 5 gruba (A,B,C,D,E) ayrılarak kullanıldı. Her grupta üst ön grup dişler bulunmaktadır. Dişler hazırlanan akrilik modellere yerleştirildi. Akriliğin sertleşme mekanizması tamamlandıktan sonra kontrol grubu hariç diğer her grupta 21 nolu dişler diş akrilik modelden çıkartılıp tekrar yerleştirildi ve bu şekilde dişin mobilitesi artırıldı (Şekil 1). Tüm gruplardaki dişlerin mobiliteyi bukkal yüz merkezinden 0.6-2mm mesafede periotest cihazı (Medizitechnik Gulden, Germany) ile ölçüldü (Şekil 2). Her ölçüm sırasında cihaz 4s içinde 16 darbe ile dişe temas etmekteydi. Birinci ölçüm sonrası Grup A'daki dişlere tel-kompozit (0.4 tam yuvarlak ortodontik tel-akışkan kompozit, Filtek Ultimate Flowable) (Şekil 3), Grup C'deki dişlere kompozit blok, Grup D'deki dişlere Ribbond(RibbondInc., Seattle, WA, USA) ve Grup E'deki dişlere olta ipi-kompozit yardımıyla splint uygulandı (Şekil 4-6). Splint uygulandıktan sonra gruplardaki dişlerin mobiliteyi aynı yöntem ile tekrar periotest cihazı ile ölçüldü.



Şekil 1. İşlem öncesi diş modeli



Şekil 2. Ölçümde kullanılan periotest aleti



Şekil 3. Ortodontik tel-akışkan kompozit ile yapılan dentalsplint



Şekil 6. Olta ipi-akışkan kompozit ile yapılan dentalsplint



Şekil 4: Kompozit ile yapılan dentalsplint



Şekil 5. Ribbond ile yapılan dentalsplint

Bulgular

Çalışmada işlem öncesi ve sonrası aynı bölgeden elde edilen periotest değerleri karşılaştırıldı. Kontrol grubunda (Grup B) herhangi bir değişiklik gözlenmezken diğer gruplarda müdahale edilen dişlerde işlem öncesi ve işlem sonrası matematiksel olarak değerler arasında fark görüldü. Diğer gruplara göre en fazla fark ise Grup D'de gerçekleşmiştir. Grup A, C ve E'deki değer farkı birbirine yakın olduğu belirlendi. İşlem yapılan dişlerde periotest değeri splint öncesi en yüksek Grup D (21), en düşük Grup A ve C'de ölçüldü (Tablo 1). Periotest değeri yükseldikçe dişin stabilitesinin düşük olduğunu ifade etmektedir. İşlem sonrası değerler karşılaştırıldığında periotest değeri kontrol grubu hariç tüm dişlerde azalma olduğu tespit edildi. Grup A ve C'de (-4,-5) müdahale edilen dişlerde periotest değeri eksi değerlere ulaşırken Grup D ve E'deki (+9,+6) değerler ise artı değerlerde kaldı (Tablo 1).

Tablo 1. Splint öncesi ve sonrası grupların periotest değeri.

	13		12		11		21		22		23	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Grup A	-7	-7	-6	-7	3	1	2	-4	-6	-7	-8	-8
Grup B	-8	-8	1	1	3	3	-7	-7	-8	-8	-5	-5
Grup C	-8	-8	0	-2	1	-2	6	-5	-6	-6	-8	-8
Grup D	-6	-7	4	-4	-7	-8	21	9	-3	-4	1	-5
Grup E	-6	-7	-7	-7	1	-4	14	6	2	-6	-5	-6

İstatistik

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (IBM® Ver; 21.0 Windows, Chicago, Amerika) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen veriler; ortalama aritmetik değerler (M) ve standart sapma (SD) olarak gösterildi. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılım göstermeyen verilerin grup içi karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanıldı. Bütün istatistiksel testlerde p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 2. akrilik bloktaki ön dişlerin ortalama değerleri

Gruplar	İlk	Son	P Değeri
Grup A	-3.67± 4.84	-5.33± 3.39	0.066
Grup B	-4.00± 4.82	-4.00± 4.82	1.000
Grup C	-2.83± 5.60	-4.83± 3.25	0.285
Grup D	1.67± 10.35	-3.17± 6.18	0.026*
Grup E	-0.17± 7.89	-4.00± 5.02	0.041*

Değerler, M (aritmetik ortalama) ±SD (standart sapma) şeklinde verilmiştir.

*P<0,05, gruplar arasındaki anlamlı, P, Wilcoxon testine göre anlamlılık

Tartışma

Periodontal, ortodontik veya post-travmatik nedenlerle dentalsplint uygulama yaygın bir prosedürdür (11). Stabilizasyon için kullanılan splintleme metodu ne olursa olsun periodontal iyileşmeyi desteklemelidir. İdeal bir splint pasif ve esnek olmalı, fizyolojik diş mobilitesine izin vermeli ve splintleme süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır (12). Dental travmada splint uygulama kullanım kolaylığına, splintli dişlerin fizyolojik hareketine izin verme gibi özelliklere ek olarak hastanın konforunu da bozmamalıdır (12). Kollajen ve protokollajen üretimine ve matürasyonuna izin veren, verilen yükün aşırı olmadığı ve hareket limitinin maksimum 150 µm olduğu splintlerin kullanılması gerekmektedir (5). Uygun mikrohareketler iyileşen ligamentte yeterli kan dolaşımı ve venöz dönüşümü sağlar; periodontal reorganizasyon ve reataçmanı hızlandırır, revaskülarizasyonu teşvik eder (13). Aksine rijit splintlemede, fibroblastları bir katabolik duruma dönüştürebilen stres yoksunluğu nedeniyle, iyileşmeyi önleyerek kollojen kütlesini azalttığı bildirilmiştir (14,15). Çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda yarı esnek (semi rijit) ve esnek olmayan splint (rijit) çeşitleri kullanıldı.

Periotest yöntemi periodontoloji ve dental travmatolojide diş hareketliliğini ölçmek için iyi tasarlanmış ve kabul gören bir tekniktir (17-21). Bu tekniğin kolay uygulanabilmesi, hem yatay hem de dikey boyutta ölçüm yapılabilmesi ve sonuçlarının tekrarlanabilir olması gibi avantajlara sahiptir (22). Çalışmamızda dişler akriliğe yerleştirildiği ve periodontal liflerin bulunmadığı için sadece yatay yönde ölçümler yapıldı. Bu çalışmamızın eksik bir yönü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda diş mobilitesi -8 ile +50 periotest değeri arasında değiştiği ifade edilmiştir. Bu değerlere göre mobilite dört sınıfa ayrılmıştır (Mobility grade 0-III) (18). Çalışmamızda -8 ile +21 periotest değeri arasında ölçüm yapıldı. İn vitro model kullanımı ve splint yapımından dolayı yüksek değeri literatür değerinin altında kalmıştır.

Splint ile ilgili çalışmalar in vivo ve in vitro farklı modeller kullanılarak mobilite testleri yapılmaktadır. İn vivo çalışmalarda normal mine ve periodontal ligamentlerin bulunması avantajken test sırasında minenin zarar görme ve periodonsiyumun her tekrarla hafifçe sıkıştırılmış olması, daha büyük bir sokete ve dolayısıyla daha mobil dişe neden olur. Ayrıca bireylerde mobilite değeri değişiklik gösterebilir. İn vitro çalışmalarda özellikle yapay modellerde sınırsız testler yapılabilir ve diş mobilitesi ayarlanabilir. Ancak bu modellerde canlı bir periodonsiyumun bulunmaması önemli bir eksikliktir (10,23).

Splint materyalin diş mobilitesine etkisi ile ilgili bir çalışmada direk kompozit splintlerde mobilite tel-kompozit ve olta ip-kompozite göre daha az olduğu ifade edilmiştir.

Aynı çalışmada direk kompozitler ve tel (>0.4mm)-kompozitlerin dişin fizyolojik mobilitesine izin vermediği ifade edilmiştir. Olta ipi-kompozit hem daha estetik ve ucuz hem de çıkarılması diğer splintlere göre daha kolay olduğu belirtilmiştir (23). Çalışmamızda işlem öncesi ve işlem sonrası değerler karşılaştırıldığında periotest değeri en fazla Grup D'de (+21,+9) gerçekleşti. Grup A ve C'deki periotest değeri splint sonrası eksi değerlerde olduğundan dolayı diğer gruplara göre dişlerin daha az hareketlerine izin verdiği düşünülmektedir. Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda Grup D ve E'de anlamlı derecede fark bulundu ($p < 0,05$).

Flippi ve ark. ortodontik tel-kompozit splint, buton-braket splint, rezin splint ve titanyum travma splintin diş mobilitesine etkilerini (periotest değerleri), yaş ortalaması 21,5 olansızlıklı 10 kadın gönüllünün travmaya uğramamış üst keser dişleri üzerinde değerlendirmişlerdir. Titanyum travma splintin ve ortodontik tel-kompozit splintin diş mobilitesine, normal dişlerin fizyolojik mobilitesine daha yakın seviyede izin verdiğini, rezin splintin ise diş mobilitesini kritik düzeyde azalttığını bildirmişlerdir (12). Yaptığımız invitro çalışma sonuçlarında da semirijit splintlerde kuvvet sonucu diş hareketlerinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca splint uygulama sonrası periotest değeri en düşük Grup C'de (kompozit band splint) olduğu belirlendi.

Cengiz ve ark. diş hareketliliği ön koşul olsa bile; diş yüzeyine sabitlenen ortodontik telin iç sertliğinin daha yüksek olmasından dolayı ortodontik tel kompozit splintin travmatize dişi diğer splint türlerine göre apikal ve servikal bölgedeki streslerden daha fazla koruduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada splintin rijit olması iyileşme için iyi olmayacağı; yapılan tedavinin başarılı olması için iyileşmesi istenen dokulara hafif derecede kuvvet gelmesi ve travmatize sokette bulunan dişlerde kontrollü hareket (yaklaşık 50 µm) olması gerektiği ifade edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda en düşük periotest değerleri rijit splint yöntemlerinde tespit edildi.

Mazzolen S. ve ark. yaptıkları çalışmalarında klinikte kullanılan 5 farklı splint (Ribbond THM, rezin splint, tel-kompozit splint, buton braket splint, titanyum travma splint) kullanmışlar; Titanyum travma splint ve Ribbond THM yi fleksibiliteleri en yüksek ve düşük deformasyon enerjisine sahip splintler olarak, resin splinti ise en rijit splint olarak tespit etmişlerdir (4).

Yapılan bazı çalışmalarda rezin kompozit splintin, periodontal ligamentin iyileşmesi için gerekli olan diş mobilitesine izin vermediği, düşük kuvvetlere maruz kaldığında bile splintin kırılabildiği, diğer splint türlerine göre hasta için daha az konforlu olduğu ve hekim içinde uzaklaştırılmasının zor ve zaman alıcı olduğu belirtilmiştir (12,22,24). Bu çalışmalar ve bizim çalışma verileri

doğrultusunda Ribbond splint fleksibilite sebebiyle destek dokuları etkileyen travmatik yaralanmalarda kullanılabilecek splint yöntemi olduğu anlaşılmaktadır. Berthold ve ark. akrilik rezin modellerde periotest cihazı kullanarak üst santral dişleri artan dikey ve yatay hareketlilik ile yaralanmaya uğramış şekilde, kanin ve lateral diş taklit etmişler ve diş mobilitesini splint öncesi ve sonrasında ölçmüşlerdir. Tüm splint tipleri ve travmaya uğramış dişlerde vertikal ve horizontal ölçümler karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılığa rastlamışlardır. Vertikal açıdan en büyük değişiklik kompozit splintlerde, en az ortodontik tel-kompozit splintlerde görülmüştür. Hasarlı olmayan dişlerdeki etkileri incelediklerinde yandaki dişlere en fazla etkiyi Schuchardt ve braket splint göstermiştir. Ortodontik tel-kompozit splintler ise yandaki dişlere en hafif derecede etki etmiştir. Hasarlı ve hasarsız dişlerde horizontal açıdan en fleksibl splintler titanyum travma splint ve ortodontik tel-kompozit splintlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar fleksibl veya semi rijit splintlerin (tel kompozit splint veya titanyum travma splintlerin) orta ve apikal üçlüde meydana gelen kök kırıklarında ve yerinden oynamış dişlerde kullanımının uygun olduğunu, rijit splintlerin (titanyum yüzük splint) ise alveoler proçesin etkilendiği ve servikal bölümde infra alveoler kök kırıklarının mevcut olduğu kırıklarda kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (22). Çalışmamızda da kullandığımız farklı splint türleri düşünüldüğünde ortodontik tel-kompozit splintler ekonomik olması, dental kliniklerde rahatlıkla bulunabilmesi ve fizyolojik sınırlar içerisinde diş hareketliliğine izin vermesi ve hasta-hekim için de yeterli konforu sağladığı düşünüldüğünde dental travmalarda öncelikle tercih edilebilir.

Sonuç

Yaptığımız invitro çalışma sonucunda splint uygulanan dişlerin tamamında hareket kısıtlılığı olduğu; bunun yanı sıra kompozit band(blok) splintlerde bu kısıtlılığın en fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ortodontik tel-kompozit splintin uygulaması ve çıkarılmasının daha kolay olması, ucuz olması ve temizlenmesi daha rahat olması nedeniyle klinik kullanımı daha uygun görülmüştür.

Kaynaklar

1. Diangelis AJ, Andreasen JO, Ebeleseder KA, Kenny DJ, Trope M, Sigurdsson A, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol.* 2012;28:2-12.
2. Flores MT, Andersson L, Andreasen JO, Bakland LK, Malmgren B, Barnett F, et al. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. *International Association of Dental Traumatology. Dent Traumatol.* 2007;23(3):130-6.
3. Yildirim Oz G, Ataoğlu H, Kir N, Karaman AI. An alternative method for splinting of traumatized teeth: case reports. *Dent Traumatol.* 2006;22(6):345-9.
4. Mazzoleni S, Meschia G, Cortesi R, Bressan E, Tomasi C, Ferro R, et al. In vitro comparison of the flexibility of different splint systems used in dental traumatology. *Dent Traumatol.* 2010;26(1):30-6.
5. Cengiz SB, Atac AS, Cehreli ZC. Biomechanical Effects of splint types on traumatized tooth: a photoelastic stress analysis. *Dental Traumatol.* 2006;22:133-8.
6. Kwan SC, Johnson JD, Cohenca N. The effect of splint material and thickness on tooth mobility after extraction and replantation using a human cadaveric model. *Dent Traumatol.* 2012;28(4):277-81.
7. Berthold C, Holst S, Schmitt J, Goellner M, Petschelt A. An evaluation of the Periotest method as a tool for monitoring tooth mobility in dental traumatology. *Dent Traumatol.* 2010;26(2):120-8.
8. Berthold C, Auer FJ, Potapov S, Petschelt A. Rigidity evaluation of quartz-fiber splints compared with wire-composite splints. *Dent Traumatol.* 2012;28(1):65-74.
9. Berthold C, Auer FJ, Potapov S, Petschelt A. In vitro splint rigidity evaluation-comparison of a dynamic and a static measuring method. *Dent Traumatol.* 2011;27(6):414-21.
10. Kwan SC, Johnson JD, Cohenca N. The effect of splint material and thickness on tooth mobility after extraction and replantation using a human cadaveric model. *Dent Traumatol.* 2012;28(4):277-81.
11. Yildirim Oz G, Ataoğlu H, Kir N, Karaman AI. An alternative method for splinting of traumatized teeth: case reports. *Dent Traumatol.* 2006;22(6):345-9.
12. Hinckfuss SE, Messer LB. Splinting duration and periodontal outcomes for replanted avulsed teeth: a systematic review. *Dent Traumatol.* 2009;25(2):150-7.
13. Kahler B, Heithersay GS. An evidence-based appraisal of splinting luxated, avulsed and root-fractured teeth. *Dent Traumatol.* 2008;24(1):2-10.
14. Kahler B, Hu JY, Marriot-Smith CS, Heithersay GS. Splinting of teeth following trauma: a review and a new splinting recommendation. *Aust Dent J.* 2016;61(1):59-73
15. Lin CL, Chang SH, Wang JC, Chang WJ. Mechanical interactions of an implant/tooth-supported system under different periodontal supports and number of splinted teeth with rigid and non-rigid connections. *J Dent.* 2006;34(9):682-91.
16. Feller L, Lemmer J. Tooth mobility after periodontal surgery. *SADJ.* 2004;59(10):407-11.
17. Chakrapani S, Goutham M, Krishnamohan T, Anuparth S, Tadiboina N, Rambha S. Periotest values: Its reproducibility, accuracy, and variability with hormonal influence. *Contemp Clin Dent.* 2015;6:12-5.
18. Shirako T, Churei H, Wada T, Uo M, Ueno T. Establishment of experimental models to evaluate the effectiveness of dental trauma splints. *Dent Mater J.* 2017;36(6):731-9.
19. Andresen M, Mackie I, Worthington H. The

- Periotestintraumatology. Part I. Does it have the properties necessary for use as a clinical device and can the measurements be interpreted?. *Dent Traumatol.*2003;19:214–7.
20. Andresen M, Mackie I, Worthington H. The Periotest in traumatology. Part II. The Periotest as a special test for assessing the periodontal status of teeth in children that have suffered trauma. *Dent Traumatol.* 2003;19:218–20.
 21. Berthold C, Thaler A, Petschelt A. Rigidity of commonly used dental trauma splints. *Dent Traumatol.* 2009;25(3):248-55.
 22. Berthold C, Auer FJ, Potapov S, Petschelt A. Influence of wire extension and type on splint rigidity--evaluation by a dynamic and a static measuring method. *Dent Traumatol.* 2011;27(6):422-31.
 23. Von Arx T. Splinting of traumatized teeth with focus on adhesive techniques. *J Calif Dent Assoc.* 2005;33(5):409-14.
 24. Stellini E, Avesani S, Mazzoleni S, Favero L. Laboratory comparison of a titanium trauma splint with three conventional ones for the treatment of dental trauma. *Eur J Paediatr Dent.* 2005;6(4):191-6.

Cep telefonu maruziyetinden kaynaklanan Radyofrekans elektromanyetik alanın apoptoz üzerine etkisi

Impacts of radio-frequency electromagnetic field from mobile phone exposure on apoptosis

Mehmet Zahid Tuysuz¹, Handan Kayhan², Atiye Seda Yar Saglam³, Emin Umit Bagriacik⁴, Munci Yagci², Ayşe Gülnihal Canseven⁵

- 1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
- 2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yetişkin Hematoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye
- 3 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü, Beşevler, Ankara, Türkiye
- 4 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye
- 5 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Cep telefonu kullanımı her geçen gün daha da yaygınlaşmakta olup, olası zararları ile ilgili endişeler toplum içinde artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı bir kuruluş olan "Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı" tarafından RF elektromanyetik alanlar 2B sınıfı karsinojen olarak ilan edilmiştir. Bu çalışmada, cep telefonu kaynaklı RF elektromanyetik alan (RF-EMF) maruziyetinin, apoptoz ve hücre canlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve metod: İnsan astrositoma hücreleri, cep telefonu frekanslı RF-EMF'e 1, 24 ve 48 saat süreler ile maruz bırakıldı. Deney gruplarındaki apoptoz oranları akım sitometride annexin V-FITC/PI yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Hücre canlılığı ise mikropilaka okuyucuda wst-1 yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir.

Bulgular: Deney sonuçları, RF-EMF'e 1 ve 24 saat süre ile maruz bırakılan deney gruplarında hücre canlılığı ve apoptozda önemli bir etki gözlenmemiştir. Bunun aksine 48 saatlik RF alan maruziyeti hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya sebep olurken, apoptozda yine istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Deney sonuçları RF EMF kaynaklı etkilerin gözlenmesinde hücrelerin ikiye katlanma sürelerinin önemli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Cep telefonu, Radyofrekans, Astrositoma, Apoptoz

Abstract

Background: The use of mobile phones is becoming more widespread and the concerns about possible harmful effects are increasing in the community. The RF electromagnetic fields have been declared as carcinogen class 2B by the International Agency for Research on Cancer, an organization affiliated to the World Health Organization. In this study, we examined effects of radio-frequency electromagnetic field (RF-EMF) from mobile phone exposure on apoptosis and cell viability were investigated.

Methods: Human astrocytoma cell lines, were exposed to RF-EMF at mobile phone frequency for 1, 24, and 48 h. Apoptotic rates of experimental groups were examined by annexin V-FITC/PI assay in flow cytometry. Additionally cell viability was determined by using the wst-1 assay with elisa reader.

Results: The experimental results show that RF-EMF exposure with 1 and 24 hours has no significant effect on cell viability and apoptosis in astrocytoma cells. Conversely, 48-hour RF field exposure statistically significantly decreased cell viability and increased apoptosis in astrocytoma cells.

Conclusions: The results of the experiment show that doubling time of cells is important in observing RF EMF induced effects.

Keywords: Mobile phone, Radiofrequency, Astrocytoma, Apoptosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Zahid Tuysuz

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı, Dekanlık
Binası D-108, Osmanbey Kampüsü,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: 0414 318 30 00 / 1371

E-mail: mz.tuysuz@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 04/03/2019

Kabul tarihi / Accepted: 14/03/2019

Giriş

Kablosuz iletişim teknolojilerinin, cep telefonlarının ve baz istasyonlarının yaygın olarak kullanılması, radyo frekans elektromanyetik alan (RF-EMF) maruziyetinde önemli bir artışa neden olmaktadır. Cep telefonlarının başa yakın olarak kullanılması, insan beyninin diğer organlara kıyasla daha fazla özgül soğurma oranı (SAR) değerlerine maruz kalmasına neden olur. Söz konusu argümanlar, RF-EMF'e maruz kalınmasından kaynaklı potansiyel sağlık riski ile ilgili kamuoyu endişelerini artırmaktadır.

Bazı deneysel çalışmalar RF alana maruz kalmanın apoptoz (1), DNA hasarı (2), proinflamatuvar yanıtlar (3) ve gen ekspresyonundaki değişiklikleri (4) uyardığını göstermektedir. Buna karşın, RF alan maruziyetinin etkisi olmadığını bildiren farklı çalışmalar (5-9) da vardır. Ayrıca, deneysel çalışmalar RF alan maruziyetinin biyolojik etkileri konusunda tartışmalı sonuçlar göstermesine rağmen (1, 6), epidemiyolojik çalışmalar glioma riskinde artış olduğunu bildirmiştir (10-12). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), cep telefonlarının yoğun kullanımında glioma insidansında bir artış olduğunu bildirmektedir (13).

Epidemiyolojik çalışmaların bir sonucu olarak, RF alanlar IARC tarafından insanlar için muhtemel kanserojen (Grup 2B) olarak sınıflandırılmıştır (14). Kanser insidansındaki artmış riski belirten epidemiyolojik çalışmalara rağmen, deneysel çalışmalar radyo frekans (RF) etkileri ve mekanizmaları hakkında sınırlı bilgiye sahip olup, bu alandaki çalışmalar tartışmalıdır. Farklı hücrelerin RF maruziyetine duyarlılığını belirlemek ve bu hücrelerin RF maruziyetine nasıl tepki verdiğini tespit etmek için yeni deneylere ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, epidemiyolojik çalışmalar ve IARC tarafından belirlenen, risk artışı tespit edilen glial hücre kanseri türlerinden olan U118-MG insan glioblastoma hücre hattında RF alan maruziyetinin apoptoz ve hücre canlılığı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır (15).

Bu bağlamda, U118-MG insan glioblastom hücreleri, 1, 24 veya 48 saatlik süreler ile 2.1 GHz frekanslı bir RF alana maruz bırakıldı. Hücrelerin apoptotik aktivitesi akım sitometri ile incelenmiş ve hücre proliferasyonu WST-1 yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Materyal ve metod

Hücre kültürü

50 yaşındaki Kafkasyalı bir erkekten çoğaltılan insan glioblastoma hücre hattı (U-118 MG), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Umit Bağrıaçık'tan temin edilmiştir. Hem glioblastom hem de astrositom hücrelerini içeren karmaşık bir morfolojiye sahiptir. Hücreler %10 fetal bovin serumu (FBS, Gibco, ABD), %1 L-glutamin, 100 µg/ml penisilin ve 100 µg/ml streptomisin içeren DMEM (Dulbecco Modified Eagle Medium) içerisinde kültüre edildi.

RF maruziyet sistemi

RF alan maruziyeti için, ortasında yarım dalga dipol antene sahip, 8 adet 35 mm petri kültür kabı içeren, yankısız bir RF alan maruziyet kabini kullanılmıştır. RF maruziyet kabini, hücrelere uygun çevresel koşul sağlamak için CO₂ inkübatör içerisine yerleştirildi. RF alan kaynağı için R&S SMBV100A (Rohde ve Schwarz, Almanya) vektör sinyal üretici kullanıldı. RF maruziyet kabininin alt ve üst kısımlarında hava delikleri bulunmaktadır. Ek olarak, sistemdeki sıcaklık dağılımının homojenliğini sağlamak için RF maruziyet kabininin altına bir fan yerleştirildi. RF-EMF'e maruz kalan örneklerin SAR değerleri, FDTD yöntemini kullanan Semcad-X V14.8 (Speag, İsviçre) yazılımı ile hesaplanmıştır.

Hücre maruziyet protokolü

U-118 MG insan glioblastom hücreleri, 35 mm hücre kültür kaplarına her kültür tabağı 2.5 x 10⁵ hücre içerecek şekilde eşit sayıda ekildi. Hücreler dört gruba ayrıldı: (i) maruziyet uygulanmayan, (ii) 1 saatlik maruziyet uygulanan, (iii) 24 saatlik maruziyet uygulanan ve (iv) 48 saatlik maruziyet uygulanan gruplar. Hücreler, hücre yapışmasını sağlamak ve hücreleri strese sokmamak için 24 saat boyunca CO₂ inkübatörde (37°C, %5 CO₂, %95 nemlendirilmiş ortamda) inkübe edilmiştir. Her grupta 8 adet 35 mm hücre kültürü tabağı mevcut olup, hepsi eş zamanlı olarak RF alanına maruz bırakıldı. U-118 MG insan glioblastom hücreleri, *in vitro* RF alan maruziyet sistemine yerleştirildi ve daha sonra ortalama 1 W/kg SAR değerine sahip 2.1 GHz frekanslı RF alana maruz bırakıldı. Maruziyet sonunda, hücreler hücre proliferasyonu ve apoptoz düzeylerini belirlemek için eşzamanlı olarak sistemden çıkarıldı.

Hücre proliferasyonu

Hücre proliferasyonu, Wst-1 Hücre Proliferasyon Reaktif (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) üreticinin talimatları doğrultusunda kullanılarak belirlendi. U118-MG insan glioblastom hücreleri, her kuyucukta 1x10⁴ hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu mikropalakaya ekilmiştir. RF alan maruziyetinden sonra, her bir kuyucuğa 10 µl WST-1 hücre çoğalma reaktif ilave edildi. Hücreler 4 saat süreyle nemli bir atmosferde (37°C, %5 CO₂) inkübe edildi. Daha sonra, Elisa okuyucuda (Tecan-SunRise, İsviçre) 450 nm'de absorbans değerleri ölçülerek hücreler analiz edildi. Her deney üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi.

Akım sitometri

Apoptoz tayini, FITC Annexin V Apoptoz Saptama Kiti I (BD Biosciences, ABD) kullanılarak akım sitometri (FACS, FACSCalibur, BD Biosciences, ABD) yöntemi ile analiz edildi. U118-MG hücreleri toplandı ve iki kez soğuk fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile yıkandı ve daha sonra 1x10⁶ hücre/ml konsantrasyonunda 1X bağlama tamponunda yeniden süspanse edildi. Solüsyonun 100 mikrolitresi 5 ml'lik bir kültür tüpüne (1x10⁵ hücre) aktarıldı ve sonra

çözeltiye 5 µl FITC Annexin-V ve 5 µl PI eklendi. Daha sonra, hücreler yavaşça vortekslenildi ve karanlıkta oda sıcaklığında (25°C) 15 dakika boyunca inkübe edildi. Her tüpe 400 mikrolitre 1X bağlayıcı tampon ilave edildi ve 1 saat içinde akım sitometri ile analiz edildi. FACS analizi için her örnekte en az 10.000 hücre değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edilmiştir. Hücre proliferasyonu ve apoptozun istatistiksel önemini değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

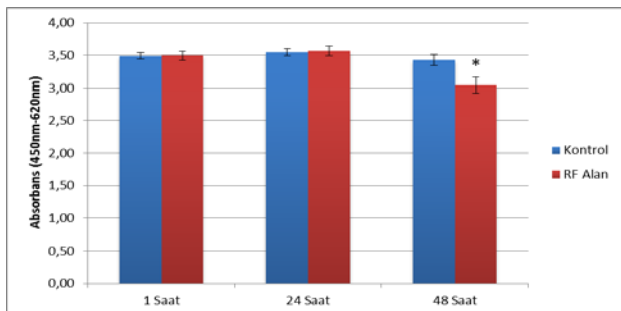
Hücre çoğalması

RF alan maruziyetinin U-118 MG insan glioblastom hücreleri üzerindeki etkisini belirlemek için önce hücre proliferasyonu incelendi. Bu bağlamda hücre kültürleri, 1, 24 veya 48 saatlik süreler ile 1 W/kg'lık 2.1 GHz RF alanına maruz bırakıldı. Hücre proliferasyonu, RF maruziyetinin ardından kolorimetrik Wst-1 yöntemi kullanılarak belirlendi.

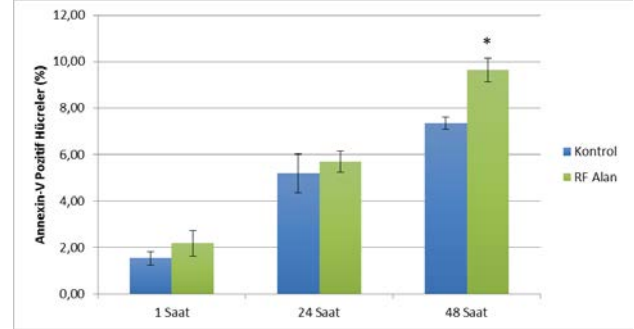
1 saat ve 24 saat RF alan maruziyetinden sonra, U-118 MG hücrelerinde kontrol ve maruziyet grupları arasında hücre çoğalması açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Buna karşılık, 48 saat RF alan maruziyetinde, Şekil 1'de görüldüğü üzere, kontrol grubuna kıyasla U-118 MG hücrelerinin çoğalmasını istatistiksel açıdan önemli ölçüde inhibe etti.

Akım sitometri

U-118 MG hücre hattında 2.1 GHz frekanslı RF alan maruziyetinin apoptoz üzerine etkisi Annexin-V-Fitc/PI testi kullanılarak akım sitometri ile incelendi. Akım sitometri sonuçları kontrol grubuna kıyasla, 1 ve 24 saatlik RF alanına maruziyet gruplarında apoptotik hücre sayısı açısından anlamlı bir farklılığa neden olmadığını göstermiştir. Buna karşılık, Şekil 2'de gösterildiği gibi, sonuçlar, 48 saatlik RF alan maruziyetinin U-118 MG insan glioblastom hücrelerinde apoptozu istatistiksel olarak önemli ölçüde indüklediğini göstermektedir.



Şekil 1. RF-EMF'nin U-118 MG hücrelerinde hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi. U-118 MG hücrelerinin çoğalması, WST-1 yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tüm deneyler en az üç tekrarlı gerçekleştirildi ve veriler ortalama ± SEM ile temsil edildi. * $p < 0.05$



Şekil 2. U-118 MG hücrelerinde RF-EMF'nin apoptoz üzerindeki etkisi. U-118 MG hücrelerinde apoptoz, Annexin-V-Fitc/PI yöntemi kullanılarak akım sitometri cihazı ile ölçülmüştür. Tüm deneyler en az üç tekrar ile gerçekleştirildi ve veriler ortalama ± SEM; * $p < 0.05$.

Tartışma

Her geçen gün daha popüler hale gelen WiFi, 3G, LTE ve WiMax gibi kablosuz iletişim teknolojileri nedeniyle (16), insanlık RF alana giderek daha fazla maruz kalmaktadır. Artan RF alan maruziyetinin bir sonucu olarak, RF alanlarının olası sağlık etkileri insanları rahatsız etmektedir. RF alan maruziyetinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisini inceleyen hücre kültürü çalışmaları ile ilgili literatürdeki veriler çelişkili sonuçlar içermektedir. RF alan maruziyetinden (3, 4, 17, 18) kaynaklı apoptoz ve gen ekspresyonunda önemli değişiklikler bildiren çalışmalar olmasına rağmen RF alan maruziyeti nedeniyle önemli bir etki gözlemlemeyen çalışmalar da mevcuttur (5-8, 19-21). ABD Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) tarafından yapılan çalışmada, 2 yıl boyunca RF alanına maruz kalan sıçanlarda gliomalar ile ilgili kısmi bir ilişki olduğu bildirilmiştir (22).

Her ne kadar RF-EMF alanları IARC tarafından epidemiyolojik çalışmalara dayanarak (14) olası kanserojenler (Grup 2B) olarak bildirilmiş olsa da *in vitro* deney sonuçları çelişkili ve yetersiz verileri içermektedir. Bu nedenle, RF alanlarının MSS ile olası etkilerini ve etkileşim mekanizmalarını araştıran *in vitro* deneyler önem kazanmaktadır. Cep telefonlarının kullanım konumu nedeniyle, beyin RF alana maruz kalan ve en çok etkilenen organdır. Beyin, nöronlar ve glial hücreler olmak üzere temel olarak iki tip hücreden oluşmaktadır. Zhao ve ark. glial hücrelerden olan astrositlerin, nöronlara göre RF alan maruziyetine karşı daha duyarlı olduğunu bildirmiştir. Astrosit hücrelerinin RF alan maruziyetine duyarlılığı, Liu ve ark. tarafından da doğrulanmıştır. Hücrelerin RF alan maruziyetine tepkisinin, hücre tipine bağlı olarak değiştiği bilinmektedir (1, 4, 23). Nylund ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, farklı donörlerden üretilen aynı iki hücre hattı için aynı maruziyet sistemi ve aynı şartlar uygulanmış olmasına rağmen, hücre hatlarından elde edilen sonuçların farklı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, Liu ve ark. aynı maruziyet koşullarını ve biyolojik prosedürleri uyguladıkları diğer gliomalarda ve astrositik hücrelerde gördükleri aynı etkiyi gözlemleyemediler.

Astrositlerin RF alan maruziyetine daha duyarlı olduğunu bildiren bu çalışmalar göz önüne alındığında, morfolojisinde hem glioblastoma hem de astrositoma (astrositik kökenli) hücreler içeren U-118 MG insan glioblastoma hücre hattının incelenmesi uygun görülmüştür.

Gerçek kullanıma uygun olması ve mevcut literatürle karşılaştırılabilmesi için hücre kültürleri, ortalama bir cep telefonunun SAR değeri olan 1 W/kg'lık, 2.1 GHz RF alanına tabi tutulmuştur.

Glial bazlı hücre kültürleri, RF alanının hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi açısından incelendiğinde, artan proliferasyon (18), azalmış proliferasyon (1, 24, 25) veya önemli bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6, 8, 26 -28) (Tablo 1).

Literatürde 2100 MHz RF alan maruziyetinin hücre canlılığına etkilerini inceleyen tek çalışma Sekijima ve ark. ait olup yaptıkları çalışmada hücre canlılığında önemli bir değişim gözlenmemiştir (8).

Liu ve arkadaşları, çalıştığımız frekansa görece yakın bir değer olan 1950 MHz'de farklı hücre hatlarında 2 ayrı çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmalardan birinde (1) sıçan astrosit hücrelerinde etki gözlemlerine rağmen, diğer çalışmada (6) RF alan maruziyetinden kaynaklı önemli bir etki gözlemlenemediklerini rapor etmişlerdir. Bu durum RF alan maruziyetine hücrelerin, hücre tipine göre farklı yanıtlar verdiğini göstermektedir.

U87 hücre hattı ile çalışmış olan Kang (19) ve French (24); aynı hücre hattını ve yakın frekans değerlerini kullanmalarına rağmen farklı sonuçlar bulmuşlardır. Bu durumun modülasyon farkından, uygulama süresinden, RF alan doz değerinin farklı olmasından ya da farklı RF alan maruziyet sistemleri kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Görüldüğü üzere literatürdeki verilerin sınırlı ve çelişkili olması nedeniyle kıyaslama yapabilmek oldukça güçtür.

İnsan astrositoma (SHG44) hücreleri ile çalışmış olan Cao ve ark. tarafından; önce 3 gün boyunca günde 2 saat farklı güçlerde 900 MHz RF alan ve sonrasında tek doz gama radyasyon uygulanan hücrelerde, hücre canlılığının RF dozuna bağlı olarak önemli ölçüde azaldığı ve RF düzeyi arttıkça hücre canlılığında daha fazla azalma tespit edildiği rapor edilmiştir (25).

Miyakoshi ve arkadaşlarının çalışmasında, insan glioma (M054) hücrelerine 2 saatlik 1950 MHz RF alan uygulandığında, kontrol ve maruziyet grupları arasında önemli fark gözlenmemiştir (28). Sıçan glioma (C6) hücreleri ile primer sıçan glial hücrelerinde 836.55 MHz RF alanın hücre canlılığını etkilemediği rapor edilmiştir (27). 9.6 GHz RF alana 24 saat maruz kalan insan astrositoma (1321N1) hücrelerinin proliferasyonunda ise artış tespit edilmiştir (18).

Tablo 1. RF alan maruziyetinin Glioblastoma ve Astrositom hücre hatları üzerindeki hücre proliferasyonuna etkisi.

Çalışma	Hücre Tipi	Maruziyet Koşulları			Metod	Sonuç
		Frekans/Mod.	Süre	SAR		
Liu et al. (2015)	T98, A127, U251, U87	1950 MHz TD-SCDMA	12/24/48 Saat	5 W/kg	CCK-8	Önemli Bir Değişim Yok
Sekijima et al. (2010)	A172, H4, IMR-90	2.1425 GHz CW, W-CDMA	24/48/72/96 Saat	80/250/800 mW/kg	CellTiter-Glo (ATP kit)	Önemli Bir Değişim Yok
French et al. (1997)	U87	864.3 MHz CW	3 x 20dk x 7gün	8.1 mW/cm ²	3H-Thymidine	Azalış Tespit edilmiş
Kang et al. (2014)	NIH3T3, U87, PC12, SH-SY5Y	837 MHz (CDMA), 1950 MHz (W-CDMA)	2 Saat	2 W/kg	MTT	Önemli Bir Değişim Yok
Liu et al. (2012)	Rat Astrosit, C6 Rat Glioma	1950 MHz TD-SCDMA	12/24/48 Saat	5.36 W/kg	CCK-8	Azalış Tespit edilmiş
Cao et al. (2009)	SHG44	900 MHz + Gama Işını	2 saat x 3 gün	2/4/6 mW/cm ² 5 Gy	MTT	Azalış Tespit edilmiş
Miyakoshi et al. (2005)	M054	1950 MHz CW	2 Saat	2/10 W/kg	Coulter Particle Counter	Önemli Bir Değişim Yok
Stagg et al. (1997)	C6 Rat Glioma, Primer Rat Glial	836.55 TDMA	4/24 Saat, 14 Gün	0.59-59 uW/g, 0.15-15 uW/g	3H-Thymidine	Önemli Bir Değişim Yok
Perez-Castejon et al. (2009)	1321N1 (Astrositoma)	9.6 GHz (Pulsu)	15/30/60dk 24 Saat	0.4 mW/kg	Trypan Blue	24 Saat maruziyette Artış Tespit edilmiş

Tablo 2. RF alan maruziyetinin Glioblastoma ve Astrositoma hücre hatlarında apoptoza etkisi ve akım sitometre çalışmaları.

Çalışma	Hücre Tipi	Maruziyet Koşulları			Metod	Sonuç
		Frekans/Mod.	Süre	SAR		
Liu et al. (2015)	T98, A127, U251, U87	1950 MHz TD-SCDMA	12/24/48 Saat	5 W/kg	Annexin V-Fitc PI	Önemli Bir Değişim Yok (Apoptoz)
de Gannes FP et al. (2011)	SH-SY5Y, U87, CHME5, primer nöron	1800 MHz GSM Edge	1/24 Saat	2 W/kg 10 W/kg	DCFH-DA	Önemli Bir Değişim Yok (ROS)
Hirose et al. (2006)	A172, IMR-90	2.1425 GHz CW, W-CDMA	24/48 Saat 28 Saat	80/250/800 mW/kg	Annexin V-Fitc PI	Önemli Bir Değişim Yok (Apoptoz)
Kang et al. (2014)	NIH3T3, U87, PC12, SH-SY5Y	837 MHz (CDMA), 1950 MHz (W-CDMA)	2 Saat	2 W/kg	DCFH-DA	Önemli Bir Değişim Yok (ROS)
Liu et al. (2012)	Rat Astrosit, C6 Rat Glioma	1950 MHz TD-SCDMA	12/24/48 Saat	5.36 W/kg	Fitc	48 Saat Maruziyet Grubunda, Astrosit Hücrelerinde Apoptozda Artış Tespit Edilmiş
Cao et al. (2009)	SHG44	900 MHz Gama Işını	2 saat x 3 gün	2/4/6 mW/cm ² 5Gy	DNA Fragmentasyonu	Gama ışını ile birlikte uygulandığında, sadece Gama uygulanan gruba kıyasla Apoptozda Artış Tespit Edilmiş
Perez-Castejon et al. (2009)	1321N1 (Astrositoma)	9.6 GHz (Pulslu)	15/30/60dk 24 Saat	0.4 mW/kg	Hoechst - PI	Protein bazında Bcl-2 artmış, Bax Azalmış
Terro et al. (2012)	Primer Serebral Kortikal Rat Hücresi	900 MHz GSM	24 Saat	0.25 W/kg	DAPI + Western Blot (Casp3)	Önemli Bir Değişim Yok

Çalışmamızda RF alan maruziyeti ile indüklenen hücre proliferasyonu, U-118 MG insan glioblastoma hücre hatlarında Wst-1 kullanılarak incelenmiştir. 1 ve 24 saatlik RF alan maruziyeti hücre proliferasyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermediği tespit edilmiştir. 48 saatlik RF alan maruziyetinin ise hücre çoğalmasında önemli ölçüde azalttığı tespit edildi.

Glial hücre kültürlerinde RF alanın apoptoz üzerindeki etkileri incelendiğinde, apoptozun (1, 25) arttığını, apoptozun azaldığını (18) veya apoptozda anlamlı bir değişiklik olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (6, 7, 21, 26, 31) (Tablo 2). Tablo 2 apoptotik etkiye sahip çalışmaların genellikle astrositik kökenli olduğunu göstermektedir.

2.1 GHz frekanslı tek çalışma olan Hirose ve arkadaşlarının çalışmasında apoptozda önemli bir değişim olmadığı rapor edilmiştir (21, 29).

Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1950 MHz'de aynı maruziyet koşullarının farklı hücre hatlarına uygulandığı 2 farklı çalışma gerçekleştirmişlerdir. Aynı maruziyet koşulları uygulanmasına rağmen sıçan astrosit ve C6 hücrelerinde (1) apoptozda önemli oranda artış görülmesine

rağmen insan glioblastoma (U87 ve U251) hücre hatlarında (6) önemli bir değişim gözlenmemiştir. 1950 MHz frekanslı alan etkisinde C6 glioma hücre hattında önemli bir değişim gözlenmemiştir. Sıçan astrosit hücrelerine 12 saat, 24 saat ve 48 saat RF alan uygulandığında; 48 saat uygulamanın diğer gruplara kıyasla 3 kat daha fazla apoptoz oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu etki, 48 saat uygulama süresinin; çalışılan hücrelerin ikiye katlanma süresinin (doubling time of cell culture) üzerinde olması ile izah edilmiştir. Bizim çalışığımız U-118 MG hücre hattı 48 saatten önce ikiye katlanma süresine ulaşmakta olduğundan 48 saat için etki gözlenmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur. RF alan maruziyetine hücrelerin yanıtı, hücre tipine göre farklılık göstermektedir. Deneysel verilerin sınırlı ve çelişkili olması nedeniyle kıyaslama yapabilmek oldukça güçtür (1). De Gannes ve arkadaşları, 1 saat ve 24 saat 1800 MHz GSM maruziyetinin apoptoza etkilerini; glioblastoma (U87), nöroblastoma (SH-SY5Y) ve insan mikrogliya (CHME-5) hücrelerinde ROS tayini ile araştırmış ve önemli bir etki gözlemediklerini rapor etmişlerdir (7).

İnsan glioblastoma (A172) ve insan fibroblast (IMR-90) hücrelerinde 2.1 GHz RF alanın apoptoza etkisi Hirose ve arkadaşları tarafından incelenmiş, kontrol ve maruziyet grupları arasında önemli bir fark gözlenmediği rapor edilmiştir (21). Kang ve arkadaşları, 837 MHz ve 1950 MHz alanları birlikte, 2 saat süreyle, fare fibroblast hücresi (NIH3T3), insan glioblastoma (U87), sıçan feokromosoma (PC12) ve insan nöroblastoma (SH-SY5Y) hücre hatlarına uygulamışlar ve bu maruziyetin ROS'u etkilemediğini rapor etmişlerdir (19).

Cao ve arkadaşları, insan astrositoma (SHG44) hücre hattı ile yaptıkları araştırmada RF alan doz değeri arttıkça, apoptozun da arttığını rapor etmişlerdir (25). İnsan astrositoma (1321N1) hücre hattına 24 saat süre ile 9.6 GHz frekanslı RF alan uygulanmış, antiapoptotik Bcl-2 proteininde önemli oranda artış, proapoptotik Bax proteininde ise önemli oranda azalış tespit edildiği belirtilmiştir (18). Terro ve arkadaşları tarafından primer serebral kortikal sıçan hücre hattına, 24 saat boyunca uygulanan 900 MHz GSM alanının ise apoptoz oluşumunu etkilemediği rapor edilmiştir (31).

Çalışmamızda hücrelerin RF alanına apoptotik tepkisi incelendiğinde hücre çoğalması ile uyumlu bir seyir gözlemlendi. Her ne kadar 1 ve 24 saat RF alanına maruz kalma önemli bir apoptotik etki yaratmasa da 48 saat RF alana maruz kalmanın apoptozda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu tespit edildi.

RF alan maruziyeti kaynaklı etkilerin 48 saatlik deney gruplarında gözlenmesi önem arz etmektedir. Bu durum, hücre kültürünün iki katı sayıya çıkması için gerekli zamanı içermesinden kaynaklandığını öngörmekteyiz. RF alan maruziyeti ile ilgili hücre kültürü çalışmalarında, hücrelerin iki katına çıkması için gereken zamanın dikkate alınmasının, bu literatürdeki çelişkili çalışma sonuçlarını azaltma potansiyeline sahip olduğuna inanıyoruz.

U-118 MG hücre çizgisi için, hücre çoğalması ve apoptoz birlikte değerlendirildiğinde:

- 1 ve 24 saatlik RF alan maruziyetinin önemli bir etkiye neden olmadığı,
- 48 saatlik RF alan maruziyetinin ise apoptozu etkili bir şekilde indüklediği gözlenmiştir.

Daha önce yaptığımız nöron kaynaklı SH-SY5Y hücre deneyinde (9), RF alana maruz kalmadan kaynaklanan apoptotik bir etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, RF alan maruziyetinden kaynaklı astrosit türevli U118-MG hücre hattında apoptotik bir etkinin gözlemlenmesi, astrosit türevli hücrelerin nöron türevli hücrelerden daha duyarlı olduğu fikrini güçlendirmektedir.

Özetle, U-118 MG insan glioblastoma hücre hattında RF alana maruz kalmaya bağlı etkiler, hücre proliferasyonu ve apoptozu inceleyen bu çalışmada değerlendirildi. U-118 MG hücrelerinin RF alan maruziyetine karşı yanıtı, RF alana maruz kalma süresine bağlı olarak değişmektedir. RF alan maruziyetinin en önemli etkileri, hücrelerin iki

katına çıkması için gerekli süreyi de kapsayan 48 saatlik maruziyet grubunda gözlemlendi. Bir diğer önemli husus astrosit kaynaklı hücrelerin RF alan maruziyetine karşı daha duyarlı olmasıdır. İleriki çalışmalarda, astrosit kaynaklı hücre hatlarında, hücrelerin ikiye katlanma sürelerinin de dikkate alındığı deney gruplarında, RF alan etkilerinin farklı güç ve frekanslarda incelenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.



Kaynaklar

1. Liu YX, Tai JL, Li GQ, Zhang ZW, Xue JH, Liu HS, et al. Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA electromagnetic fields affects the apoptosis of astrocytes via caspase-3-dependent pathway. *PLoS One*. 2012;7(8):e42332. doi: 10.1371/journal.pone.0042332. PubMed PMID: 22870319; PubMed Central PMCID: PMC3411641.
2. Xu S, Chen G, Chen C, Sun C, Zhang D, Murbach M, et al. Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions. *PLoS One*. 2013;8(1):e54906. Epub 2013/01/29. doi: 10.1371/journal.pone.0054906. PubMed PMID: 23355902; PubMed Central PMCID: PMC3552808.
3. Lu Y, He M, Zhang Y, Xu S, Zhang L, He Y, et al. Differential pro-inflammatory responses of astrocytes and microglia involve STAT3 activation in response to 1800 MHz radiofrequency fields. *PLoS One*. 2014;9(9):e108318. Epub 2014/10/03. doi: 10.1371/journal.pone.0108318. PubMed PMID: 25275372; PubMed Central PMCID: PMC34183530.
4. Zhao TY, Zou SP, Knapp PE. Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes. *Neurosci Lett*. 2007;412(1):34-8. Epub 2006/12/26. doi: 10.1016/j.neulet.2006.09.092. PubMed PMID: 17187929; PubMed Central PMCID: PMC34183530.
5. Chauhan V, Qutob SS, Lui S, Mariampillai A, Bellier PV, Yauk CL, et al. Analysis of gene expression in two human-derived cell lines exposed *in vitro* to a 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency field. *Proteomics*. 2007;7(21):3896-905. Epub 2007/09/29. doi: 10.1002/pmic.200700215. PubMed PMID: 17902192.
6. Liu YX, Li GQ, Fu XP, Xue JH, Ji SP, Zhang ZW, et al. Exposure to 3G mobile phone signals does not affect the biological features of brain tumor cells. *BMC Public Health*. 2015;15:764. Epub 2015/08/09. doi: 10.1186/s12889-015-1996-7. PubMed PMID: 26253141; PubMed Central PMCID: PMC34183530.
7. Poulletier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Ruffie G, Billaudel B, et al. Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models. *Radiat Res*. 2011;175(2):225-30. Epub 2011/01/28. PubMed PMID: 21268716.
8. Sekijima M, Takeda H, Yasunaga K, Sakuma N, Hirose H, Nojima T, et al. 2-GHz band CW and W-CDMA modulated radiofrequency fields have no significant effect on cell proliferation and gene expression profile in human cells. *J Radiat Res*. 2010;51(3):277-84. Epub 2010/03/11. PubMed PMID: 20215713.
9. Kayhan H, Esmekaya MA, Saglam AS, Tuysuz MZ, Canseven AG, Yagci AM, et al. Does MW Radiation Affect Gene Expression, Apoptotic Level, and Cell Cycle Progression of Human SH-SY5Y Neuroblastoma Cells? *Cell Biochem Biophys*. 2016;74(2):99-107. Epub 2016/06/05. doi: 10.1007/s12013-016-0734-9. PubMed PMID: 27260669.
10. Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer*. 2007;120(8):1769-75. Epub 2007/01/19. doi: 10.1002/ijc.22503. PubMed PMID: 17230523.

11. Boyle P, Levin B, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. World cancer report 2008. Lyon Geneva: International Agency for Research on Cancer; Distributed by WHO Press; 2008. 510 p. p.
12. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology*. 2013;20(2):85-110. Epub 2012/12/25. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.11.001. PubMed PMID: 23261330.
13. Humans IWGotEoCRt. Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2013;102(Pt 2):1-460. Epub 2013/01/01. PubMed PMID: 24772662; PubMed Central PMCID: PMC4780878.
14. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):624-6. Epub 2011/08/17. PubMed PMID: 21845765.
15. Tuysuz MZ: RF alan in vitro maruziyet sistemi oluşturulması ve RF alanın beyin kanserine etkilerinin araştırılması. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
16. Tuysuz MF. An energy-efficient QoS-based network selection scheme over heterogeneous WLAN-3G networks. *Comput Netw*. 2014;75:113-33. doi: 10.1016/j.comnet.2014.09.012. PubMed PMID: WOS:000347602900008.
17. Liu YX, Tai JL, Li GQ, Zhang ZW, Xue JH, Liu HS, et al. Exposure to 1950-MHz TD-SCDMA Electromagnetic Fields Affects the Apoptosis of Astrocytes via Caspase-3-Dependent Pathway. *PLoS One*. 2012;7(8):10. doi: 10.1371/journal.pone.0042332. PubMed PMID: WOS:000307212800082.
18. Perez-Castejon C, Perez-Bruzon RN, Llorente M, Pes N, Lacasa C, Figols T, et al. Exposure to ELF-pulse modulated X band microwaves increases *in vitro* human astrocytoma cell proliferation. *Histol Histopathol*. 2009;24(12):1551-61. Epub 2009/10/02. doi: 10.14670/HH-24.1551. PubMed PMID: 19795354.
19. Kang KA, Lee HC, Lee JJ, Hong MN, Park MJ, Lee YS, et al. Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells. *J Radiat Res*. 2014;55(2):265-76. Epub 2013/10/10. doi: 10.1093/jrr/rrt116. PubMed PMID: 24105709; PubMed Central PMCID: PMC3951078.
20. Sakurai T, Kiyokawa T, Narita E, Suzuki Y, Taki M, Miyakoshi J. Analysis of gene expression in a human-derived glial cell line exposed to 2.45 GHz continuous radiofrequency electromagnetic fields. *J Radiat Res*. 2011;52(2):185-92. Epub 2011/02/24. PubMed PMID: 21343680.
21. Hirose H, Sakuma N, Kaji N, Suhara T, Sekijima M, Nojima T, et al. Phosphorylation and gene expression of p53 are not affected in human cells exposed to 2.1425 GHz band CW or W-CDMA modulated radiation allocated to mobile radio base stations. *Bioelectromagnetics*. 2006;27(6):494-504. Epub 2006/05/23. doi: 10.1002/bem.20238. PubMed PMID: 16715525.
22. Wyde M, Cesta M, Blystone C, Elmore S, Foster P, Hooth M, et al. Report of Partial findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley SD rats (Whole Body Exposure). 2016 Contract No.: 055699.
23. Nylund R, Leszczynski D. Mobile phone radiation causes changes in gene and protein expression in human endothelial cell lines and the response seems to be genome- and proteome-dependent. *Proteomics*. 2006;6(17):4769-80. Epub 2006/08/01. doi: 10.1002/pmic.200600076. PubMed PMID: 16878295.
24. French PW, Donnellan M, McKenzie DR. Electromagnetic radiation at 835 MHz changes the morphology and inhibits proliferation of a human astrocytoma cell line. *Bioelectroch Bioener*. 1997;43(1):13-8. doi: Doi 10.1016/S0302-4598(97)00035-4. PubMed PMID: WOS:A1997XW73000003.
25. Cao Y, Zhang W, Lu MX, Xu Q, Meng QQ, Nie JH, et al. 900-MHz microwave radiation enhances gamma-ray adverse effects on SHG44 cells. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(11-12):727-32. doi: 10.1080/15287390902841466. PubMed PMID: 19492235.
26. Kang KA, Lee HC, Lee JJ, Hong MN, Park MJ, Lee YS, et al. Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells. *Journal of Radiation Research*. 2014;55(2):265-76. doi: 10.1093/jrr/rrt116. PubMed PMID: WOS:000333085300007.
27. Stagg RB, Thomas WJ, Jones RA, Adey WR. DNA synthesis and cell proliferation in C6 glioma and primary glial cells exposed to a 836.55 MHz modulated radiofrequency field. *Bioelectromagnetics*. 1997;18(3):230-6. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 9096841.
28. Miyakoshi J, Takemasa K, Takashima Y, Ding GR, Hirose H, Koyama S. Effects of exposure to a 1950 MHz radio frequency field on expression of Hsp70 and Hsp27 in human glioma cells. *Bioelectromagnetics*. 2005;26(4):251-7. Epub 2005/04/16. doi: 10.1002/bem.20077. PubMed PMID: 15832340.
29. Hirose H, Sakuma N, Kaji N, Nakayama K, Inoue K, Sekijima M, et al. Mobile phone base station-emitted radiation does not induce phosphorylation of Hsp27. *Bioelectromagnetics*. 2007;28(2):99-108. Epub 2006/09/28. doi: 10.1002/bem.20277. PubMed PMID: 17004241.
30. Qutob SS, Chauhan V, Bellier PV, Yauk CL, Douglas GR, Berndt L, et al. Microarray gene expression profiling of a human glioblastoma cell line exposed *in vitro* to a 1.9 GHz pulse-modulated radiofrequency field. *Radiat Res*. 2006;165(6):636-44. Epub 2006/06/29. doi: 10.1667/RR3561.1. PubMed PMID: 16802863.
31. Terro F, Magnaudeix A, Crochetet M, Martin L, Bourthoumieu S, Wilson CM, et al. GSM-900MHz at low dose temperature-dependently downregulates alpha-synuclein in cultured cerebral cells independently of chaperone-mediated-autophagy. *Toxicology*. 2012;292(2-3):136-44. Epub 2011/12/22. doi: 10.1016/j.tox.2011.12.003. PubMed PMID: 22185909.

Bebeklik döneminde formül mama ile beslenme alerjik rinit riskini artırır mı?

Does formula-feeding in infancy increase the risk of allergic rhinitis?

Alper ŞEN¹ , Yavuz GÜLER² ¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.² Balıklıgöl Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin çocukluk çağında alerjik rinite yakalanma riskini artırıp artırmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 01 Haziran 2018- 01 Eylül 2018 tarihleri arasında ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran olan 876 hasta 355 (%40,5) erkek, 521 (59,5) kız, ortalama yaş: 10,1±5,7 dahil edildi. Hastalar alerjik rinit için skor (skor for allergic rhinitis; SFAR) anketi ile değerlendirildi. Fizik muayenenin alerjik rinit ile uyumlu olması ve SFAR ≥ 7 olması alerjik rinit lehine değerlendirildi. Bunun yanı sıra hastalara anne sütü ve yaşamın ilk iki yılında formül mama ile beslenme öyküleri soruldu. Hiç anne sütü ile beslenmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir süre formül mama ile beslenme öyküsü olanlar formül mama (+), olmayanlar formül mama (-) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 876 hastanın 150 tanesine (%17,1) alerjik rinit tanısı konuldu. Alerjik rinit tanısı konulan hastaların %70 (n=105) i kız, %30 (n=45) u erkek cinsiyette sahip idi. Alerjik rinit kız cinsiyette anlamlı bir şekilde daha fazla idi (p=0,004). Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama kullanım oranı %37,6 (n=329) idi. Ayrıca alerjik rinitli hastalarda formül mama ile beslenme oranı % 56 (n=84) iken, alerjik rinit olmayan(-) hastalarda formül mama ile beslenme oranı %33,7 (n=245) idi. Alerjik rinit hastalarında formül mama ile beslenme oranı anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü (p<0,001).

Sonuç: Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama ile beslenmek alerjik rinit riskini arttıran bir faktör olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, SFAR, Formül mama ile beslenme, Mikrobiyota

Abstract

Background: It has been investigated whether feeding with formula in infancy increases the risk of allergic rhinitis in childhood.

Methods: The study included a total of 876 patients 40.5% (n = 355) males, 59.5% (n =521) females with mean age 10,1±5,7 years, who applied to a secondary hospital Ear Nose and Throat (ENT) Clinic between June 01, 2018 and September 01, 2018. Patients were evaluated with 'The Score for Allergic Rhinitis' (SFAR) questionnaire. Consistency of physical examination with allergic rhinitis and the SFAR ≥ 7 were assessed in favor of allergic rhinitis. Besides this, patients were asked about their medical history if they had breast feeding and formula feeding in the first two years of life. Those who had a nursing history with formula in the first two years of life were grouped as Formula (+), and those without such a history were grouped as Formula (-).

Results: Number of patient with allergic rhinitis were 150 (17.1%) in 876 patient who has been included in the study. Allergic rhinitis was significantly higher in female gender (p=0.004). The use rate of any formula-fed during infancy was 37.6% (n=329). While 56% (n=84) of allergic rhinitic patients had formula-fed history, 33,7% (n=245) of non-allergic rhinitic patients had formula-fed history. Allergic rhinitis was detected significantly higher in the ones who had formula-fed during their infancy period (p<0.001).

Conclusion: Formula-feeding during infancy was seen as an increasing risk factor of allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis, The score for allergic rhinitis, Formula-feeding, Microbiota

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Alper ŞEN

Harran Tıp Fakültesi Kulak Burun
Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü, Şanlıurfa,
Türkiye

Tel: + 90 533 468 24 42

E-mail: dralpersen@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 31/10/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Alerjik rinit (AR), burun mukozasının herhangi bir alergen ile teması sonrasında başlayan ve immünglobulin E(IgE) aracılı kaşıntı, aksırma, burun akıntısı ve tıkanıklığı semptomları ile giden kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada sıklığı giderek artmakta olan AR, hastaların yaşam kalitesini, öğrenme ve verimlilik kapasitesini önemli derecede bozmakta ve bu anlamda iş gücü kayıplarına yol açmaktadır (1,2).

Anne sütü içerdiği lizozim, laktoferrin, sitokinler, lökositler, salgısal immünglobulin A (IgA), interferon gamma (IFN- γ) gibi immün sistem ile ilişkili bir çok öge nedeniyle eşsiz bir solüsyondur. Bu içerik, bebeğe gastrointestinal sistemde ve kısmen üst solunum yollarında pasif koruma sağlar (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) ilk 6 ay sadece anne sütü verilmesi ve 2 yaşına kadar devam edilmesini önermektedir (5). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2013 yılı raporuna göre, ülkemizde ilk iki ayda sadece anne sütü ile beslenme oranı % 58 iken, bu oran 4-5 aylıklarda % 10' a kadar gerilemektedir (6). Günümüzde kadınların yoğun ve stresli iş hayatına daha aktif katılmaları ve hastanelerde hazır mama örneklerinin serbest olarak bulunması gibi nedenlerle emzirme oranları malesef daha da düşmektedir (7). Bebeklik döneminde kullanımı giderek artan formül mameaların çocukluk ve erişkin dönemdeki insan sağlığını ne yönde etkilediği ise merak konusudur.

Gelişmiş toplumlarda giderek artmakta olan AR ile bebeklik dönemi formül mama kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır. Ayrıca bu ça-

lışmalar birbiri ile çelişkili sonuçlar vermektedir. Bazı çalışmalarda formül mama kullanımının AR riskini etkilemediği belirtilirken, bazı çalışmalarda ise AR riskini arttırdığı bildirilmiştir (8,9). Biz de sunulan çalışmamızı, yaşamın ilk iki yılında formül mama kullanımının çocukluk dönemi AR riskini artırıp artırmadığını ortaya koymak amacıyla planladık.

Materyal ve Metod

Etik kurul onayının ardından(Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Karar No:05/04/2018-33), 1 Haziran 2018- 1 Eylül 2018 tarihleri arasında ikinci basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniklerine başvuran ve gönüllü olan 876 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi. Tüm hastalara ve ebeveynlerine çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı.

AR tanısı için öykü, detaylı fizik muayene ve nazal endoskopik muayenenin yanı sıra 'Alerjik rinit için skor (skor for allergic rhinitis; SFAR) anketi yapıldı. Yapılan bir çalışmada SFAR' da cutt-off puanı ≥ 7 olarak ayarlandığında, testin sensitivitesi % 74 ve spesifitesi % 83 olarak bulunmuştur (10). Ayrıca Cingi ve ark (11) tarafından Türkiye' de yapılan validasyon çalışmasında SFAR anketinin α -Chronbach güvenilirlik değerini 0,69 olarak bildirmiş ve anketin Türk toplumu için uygun, etkili ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada kullanılan SFAR anketi Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Alerjik rinit için skor (Skor for allergic rhinitis; SFAR)

'Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin alerjik rinit etyolojisindeki rolü' çalışması hasta anket formu					
1-	Son 1 yılda grip ve soğuk algınlığı dışında yandaki şikayetlerden birisi oldu mu?	Burun Tıkanıklığı	Evet (...)	Hayır (...)	
		Hapşuruk	Evet (...)	Hayır (...)	
		Burun akıntısı	Evet (...)	Hayır (...)	
* Herbir semptom için 1 puan. Toplam 3 puan			Puan:		
2-	Son 1 yılda bu şikayetlere gözlerde kaşıntı eşlik etti mi?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
3-	Son 1 yılda bu burun şikayetleri hangi aylarda görüldü?	Aralık (...)	Mart (...)	Haziran (...)	Eylül (...)
		Ocak (...)	Nisan (...)	Temmuz (...)	Ekim (...)
		Şubat (...)	Mayıs (...)	Ağustos (...)	Kasım (...)
* Perineal için 1 puan, polen sezonu için 1 puan			Puan:		
4-	Hangi faktörler burun problemlerinizi artırır?	Ev tozları (...)	Polenler (...)	Hayvanlar(Kedi,köpek) (...)	
* Polenler ve evtozu akarları için 1 puan, varsa hayvanlar için ek 1 puan			Puan:		
5-	Size göre Alerjiniz var mı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
6-	Daha önceden allerji testi yapıldı mı? (Deri testi, IgE?)	Evet (...)		Hayır (...)	
7-	6. soruya cevabınız evet ise; bu testler pozitif mi çıktı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			Puan:		
8-	Öncesinde bir doktor tarafından allerji tanısı aldınız mı?	Evet (...)		Hayır (...)	
* Cevap evet ise 1 puan			Puan:		
9-	Ailede alerjik hastalığı olan var mı?	Anne (...)	Baba (...)	Kardeşler (...)	
* Cevap evet ise 2 puan			Toplam Puan:		
10-	Cinsiyetiniz?	Kadın (...)		Erkek (...)	
11-	Yaşınız? Yıl			
12-	0-2 yaş arası anne sütü ile beslendiniz mi ?	Evet (...)		Hayır (...)	
13-	12. soru evet ise kaç ay anne sütü ile beslendiniz ? Ay			
14-	0-2 yaş arası formül mama ile beslendiniz mi?	Evet (...)		Hayır (...)	
15-	13. soru evet ise kaç ay formül mama ile beslendiniz ?	Evet (...)		Hayır (...)	

Üst solunum yolu enfeksiyonu, akut ve kronik rinosinüzit, nazal polipozis ve inverted papillom gibi nazal patolojileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Fizik muayenenin AR ile uyumlu olması ve SFAR anketinde elde edilen skorun ≥ 7 olması ile AR tanısı konuldu. Çalışmaya katılan tüm hastalar bebeklik dönemi anne sütü ve formül mama ile beslenme yönünden sorgulandı. Hiç anne sütü ile beslenmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaşamın ilk iki yılında herhangi bir süre formül mama ile beslenme öyküsü olanlar formül mama (+) , olmayanlar formül mama (-) olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz: İstatistik analizlerin tümü için SPSS 21.0 versiyonu (IBM, NY, US) kullanıldı. Grupların cinsiyet dağılımları ve kategorik verilerindeki farklılık Fisher'in kesin ki-kare testiyle, yaşlar arasındaki farklılık ise Student-t test ile değerlendirildi. Sonuçlar; yaş için ortalama \pm SD, cinsiyet dağılımında ve kategorik değişkenlerde ise % olarak ifade edildi. P değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 876 hastanın %17,1' ünde (n=150) AR tanısı konuldu. AR tanısı alan hastaların yaş ortalaması $11,5 \pm 4,6$ (6-15 yıl) iken, AR tanısı olmayan hasta grubunun yaş ortalaması $9,7 \pm 5,8$ (5-16 yıl) idi. Her iki grup arasında yaş olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,071$) (Tablo 2).

AR tanısı alanların % 70' inin (n=105) kadın, %30' unun (n=45) erkek cinsiyette olduğu görüldü. AR, kadın cinsiyette anlamlı bir şekilde daha fazla bulundu ($p=0,004$) (Tablo 2).

Yaşamın ilk iki yılında herhangi bir formül mama kullanım oranı $37,6$ (n=329) olarak bulundu. Ayrıca, AR olan hastalarda formül mama ile beslenme oranı % 56 (n=84) iken AR olmayan hastalarda formül mama ile beslenme oranı %33,7 (n=245) olarak saptandı. AR olan çocuklarda bebeklik dönemi formül mama ile beslenme öyküsü AR olmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının özellikleri

	Toplam	Alerjik rinit (+) % (n)	Alerjik rinit (-) % (n)	p
Hasta Sayısı	876	150	726	
Yaş	$10,1 \pm 5,7$	$11,5 \pm 4,6$	$9,7 \pm 5,8$	0,071
Cinsiyet				
Kız	59,5(521)	70(105)	57,3(416)	0,004*
Erkek	40,5(355)	30(45)	42,7(310)	
Formül mama(+)	37,6(329)	56(84)	33,7(245)	<0,001*
Formül mama(-)	62,4(547)	44(66)	66,3(481)	

*İstatistiksel anlamlılık 0,05 düzeyinde, ki kare testi.

Tartışma

Bebeklik dönemi, insan yaşamında büyümenin en hızlı olduğu ve enfeksiyonlara karşı en hassas olduğu dönemdir. Bununla birlikte, bebeklik dönemi beslenme şeklinin ileriki yaşamı önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (5). Bu konuda sıkça yapılan çalışmalar arasında alerjik hastalıklar da yer almaktadır. Anne sütünün AR' ye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (12). Bununla birlikte AR etyolojisinde en önemli risk faktörü ailesel atopidir. Sunulan çalışmamızda ailesel atopi sorgulanmamıştır. Bu durum çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Bebeklik döneminde formül mama ile beslenmenin AR ile ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır. De Seta L ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada 108 infantı 24 ay alerjik hastalıklar yönünden takip etmişler ve sonuç olarak anne sütü ve formül mama ile beslenme arasında alerjik hastalık yönünden bir farklılık saptamamışlardır. Buna karşın, Yang S-H ve ark. (13) 2001 yılında yaptıkları çalışmada yeni karışık formül mamaların AR' ye karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın sunulan çalışmamızda bebeklik döneminde anne sütüne ek olarak herhangi bir formül mama ile beslenmenin çocukluk çağında AR riskini anlamlı olarak arttırdığı görüldü ($p<0,001$). Arita M ve ark. (9) 4610 infant ve çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada formül mama ile beslenmenin AR riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Yine Wright AL ve ark. (14) 1991 yılında 747 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada erken dönemde formül mama ile beslenmenin AR gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Bebeklik dönemi beslenme biçimi ile AR arasındaki ilişkiyi ortaya koyan kesin bir mekanizma henüz bulunamamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda barsak mikrobiyotasının rolü üzerinde durulmaktadır. Nitekim, alerjik çocukların barsak mikrobiyotasındaki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* kolonizasyonunun alerjik olmayanlara göre çok daha az olduğu gösterilmiştir (15). Doğumdan sonraki bu dönemde barsak mikrobiyotasının şekillenmesinde diyetin rolü (anne sütü, formül mama) oldukça fazladır (16). Ayrıca yaşamın erken dönemlerinde mikrobiyotayı değiştirebilecek her türlü yaşam şekli, antibiyotik kullanımı ve diyet gibi çevresel faktörlerin immün sistemi de etkilediği bilinmektedir (17). Penders J ve ark. (18) anne sütü ile beslenen infantlarda barsak mikrobiyotasının çoğunluğunu *Bifidobacterium longum*' un, formül mamalar ile beslenen infantların sindirim sistemi mikrobiyotasını baskın olarak *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*' ların oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yine 20 infant üzerinde yapılan başka bir çalışmada, anne sütü ve formül mama ile beslenmenin barsak mikrobiyotası üzerine etkileri araştırılmış ve anne sütü ile beslenenlerde *Bifidobacterium longum*' un baskın mikrobiyotayı oluşturduğu görülmüştür (19).

Barsak mikrobiyotasının, vücudu enfeksiyöz ajanlara karşı koruma, K vitamini sentezi gibi görevlerinin yanı sıra

insan bağışıklık sistemini dengelemek ve güçlendirmek gibi önemli görevleri de vardır (16). Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların sürekli olarak immün sistemi tetiklediği ve vücuttaki Th(T hepler cell)1-Th2 dengesini koruduğu düşünülmektedir. İlk defa 1981 yılında ileri sürülen bu mekanizma 'hijyen hipotezi' olarak bilinmektedir (20). Bu hipoteze göre azalmış enfeksiyöz ajan uyarını, bağışıklık sisteminde Th1-Th2 dengesini Th2 lehine bozmaktadır. Artan Th2 hakimiyetine paralel olarak serumda interlökin(IL-4, IL-5 ve IL-13 artışı olmakta ve bu sitokinlerin etkisi ile hümorale immünite aktive olmaktadır. Sonuç olarak kanda IgE ve eozinofil düzeyleri artmakta ve kişide alerjiye yatkınlık oluşmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında formül mama kullanımının yol açtığı mikrobiyotadaki değişikliklerin immün sistemi Th2 yönünde tetikleyerek kişide AR' ye yatkınlık oluşturduğu söylenebilir. Nitekim çalışmamızda da formül mama ile beslenme öyküsü olan çocuklarda AR oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte AR etyolojisinde barsak mikrobiyotasının rolünü net bir şekilde ortaya koyabilecek prospektif çalışmaların, AR' ye karşı yeni ve daha etkili oral tedavi uygulamalarının geliştirilmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- De Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *European Respiratory Journal* 2012; 39: 883-892.
- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajoyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 305-17.
- Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104: 38-53.
- Hosea Blewett HJ, Cicalo MC, Holland CD, Field CJ. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res* 2008;54: 45-80.
- Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the longterm effects of breastfeeding systematic reviews and meta-analyses. Publication of the World Health Organization.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), *2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
- Irmak N. The importance of breastmilk and the factors that effect exclusive breastfeeding. *The Journal of Turkish Family Physician* 206;7(2): 27-31.
- De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Chir* 1994; 16 (3): 251-4.
- Ariata M, Mikawa H, Shirataka M, Takahashi K, Havasawa H, Tomita M. Epidemiological research on incidence of atopic disease in infants and children in relation to their nutrition in infancy. *Arerugi* 1997; 46 (4): 354-69.
- Annesi-Maesano I, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The scor for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies. *Allergy* 2002; 57: 107-14.
- Cingi C, Songu M, Ural A, Annesi-Maesano I, Erdogmus N, Bal C, et al. The Score For Allergic Rhinitis study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:333-7.
- De Seta L, Siani P, Cirillo G, Di Gruttola M, Cimaduomo L, Coletta S. The prevention of allergic diseases with a hypoallergenic formula: a follow-up at 24 months. The preliminary results. *Pediatr Med Chir* 1994; 16 (3): 251-4.
- Yang SH, Hong CY, Yu CL. Decreased serum IgE level, decreased IFN- γ and IL-5 but increased IL-10 production, and suppressed cyclooxygenase 2 mRNA expression in patients with perennial allergic rhinitis after treatment with a new mixed formula of Chinese herbs. *Int Immunopharmacology*. 2001;1,(6): 1173-1182.
- Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of Physician-Diagnosed Allergic Rhinitis in Childhood. *Pediatrics*.1994;94(6 Pt 1):895-901.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 11971-11975.
- Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:77-84.
- Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009; 3: 45-54.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-521.
- Sang AL, Lim JY, Kim BS, Cho SJ, Kim NY, Kim OB et al. Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition Research and Practice*. 2015; 9(3): 242-248.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-1260.

Non-obstrüktif azospermik hastalarda mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu ilk sonuçlarımız: Harran Üniversitesi Üroloji Kliniği

The first report from Harran University Department of Urology on microscopic testicular sperm extraction results in non-obstructive azoospermic patients

Eyyup Sabri Pelit¹ , Halil Çiftçi¹ 

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

Öz.

Amaç: Mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için sperm bulma oranı en yüksek olan tekniktir. Bu çalışmanın amacı, mikro-TESE'deki deneyimlerimizi sunmak ve önceki sperm alım müdahalelerinin yanı sıra, sperm bulma oranı ile hastaların özellikleri, testis fonksiyonları ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Method: 2017-2018 yılları arasında mikro-TESE yapılan 83 non-obstrüktif azospermi hastalarını retrospektif olarak inceledik. Tüm işlemler reyonel anestezi altında kliniğimiz ameliyathanesinde mikroskop altında 18-22 büyütme kullanılarak (Karl Zeiss, Almanya) tek cerrah tarafından yapıldı. Folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), total testosteron seviyeleri, karyotip analizi, Y mikrolelesyonları ve testiküler hacim skrotal ultrasonografi skalası ile ölçülüp veriler kayıt edildi. Elde edilen sperm hücreleri kriyo-prezervasyona tabi tutuldu. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) prosedürü elde edilen sperm hücreleri kullanılarak başka seansta gerçekleştirilecektir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 83 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 27,7±5 olarak bulundu. Mikro-TESE pozitif olan hastaların ortalama yaşı 26,8±6, negatif olanların ortalama yaşı 28,3±5 olarak saptandı. Ortalama infertilite süresi 5,2 ± 3,5 yıldır. Genel sperm elde etme oranı %51,8 (43) idi. Hastaların yaşı, testiküler boyut, serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri sperm elde etme oranları üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. **Sonuç:** Micro-TESE, non- obstrüktif azospermik hastalarda cerrahi olarak sperm hücrelerini almanın en kesin ve başarılı yöntemidir. Sonuçlarımız referans merkezlerinin oranları ile paraleldir.

Anahtar Kelimeler: Mikro-TESE, İnfertilite, Azospermi

Abstract

Background: Microscopic testicular sperm extraction (micro-TESE) is the technique with the highest sperm retrieval rate for intracytoplasmic sperm injection. The aim of this study is to present our experience in micro-TESE and to assess the relationship between sperm retrieval rate and patient characteristics, testicular functions as well as previous sperm retrieval.

Methods: We retrospectively investigated 83 non-obstructive azoospermic patients who underwent micro-TESE between 2017-2018. All procedures were performed by a single surgeon under regional anesthesia using the microscope (Karl Zeiss, Germany) the 18-22 magnification in our clinic's operating room. Follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone levels, karyotype analysis, Y microdeletions and testicular volume scrotal ultrasonography scale were recorded. The obtained sperm cells were subjected to cryopreservation. Furthermore, ICSI procedure was performed by use of the obtained sperm cells in another session.

Results: A total of 83 patients were included in the study. The mean age of the patients was 27.7 ± 5 years. The mean age of micro-TESE positive patients was 26.8 ± 6, and the mean age of those with negative TESE was 28.3 ± 5. The mean duration of infertility was 5.2 ± 3.5 years. Overall sperm retrieval rate was 51.8% (43). Age of the patients, testicular size, serum FSH, LH and testosterone did not show any statistically significance on sperm retrieval rates.

Conclusion: Micro-TESE is the most accurate and successful method of surgically retrieval of sperm cells in non- obstructive azoospermic patients. Our results are consistent with the rates of reference centers.

Keywords: Micro-TESE, Infertility, Azospermia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Eyyup Sabri Pelit

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

Tel: + 90 506 388 3186

E-mail: dreyyupsabri@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 30/10/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

İnfertilite seksüel olarak aktif çiftlerde korunmasız ilişkiye rağmen 1 yıl boyunca spontan gebelik oluşmamasıdır. İnfertilite çiftlerin ortalama olarak %15'ini etkilemektedir. İnfertil vakaların ortalama %50'sinden erkekler, %50'sinden kadınlar sorumludur (1,2). Ejakülatta sperm hücrelerinin toplam yokluğu azospermi olarak tanımlanmaktadır. Azoospermi, en az iki kez santrifüj edilmiş spermin mikroskopik değerlendirilmesinden sonra ejakülatta spermatozoanın olmaması durumunda tanısı konulmaktadır. Azospermi obstrüktif ve non-obstrüktif olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır. Obstrüktif azospermide testisteki sperm üretimi normal olup genital trakttaki bir obstrüksiyondan dolayı ejakülata dışarı yeterli miktarda atılmamaktadır. NOA'de hipotalomo- hipofizer-gonadal aks boyunca olan sorun ya da sorunlardan dolayı testisteki sperm üretimi kusurundan kaynaklanmaktadır. Genel popülasyonun % 1'inde ve infertil erkeklerin % 10-15'inde görülmektedir.(1,2)

Azoospermik hastalarda testisküler sperm elde etmek için değişik teknikler mevcuttur. Testiküler Sperm Aspirasyonu (TESA), Perkütan Sperm Aspirasyonu (PESA), Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) bu yöntemlerdendir (3-5). Mikro-TESE (%35-%77), NOA hastalarında sperm elde etmede bahsedilen yöntemlerin yerini almıştır. Mikro-TESE, fokal sağlıklı görünümlü tübüllerin örneklenmesini sağlamak, böylece spermatozoa verimini en üst düzeye çıkarmak, kaybedilen testiküler doku miktarını azaltmak, sperm elde etme oranını artırmak ve subtunikal damarları korumak için önerilen yöntem olmuştur (6,7).

Bu çalışmada hasta demografik özellikleri, testis fonksiyonları, hormon parametreleri ve genetik özellikler ile mikro TESE işleminde sperm elde etme oranları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Method

Mayıs 2017'den Haziran 2018'e kadar, non-obstrüktif azospermi (NOA) nedeni ile üroloji kliniğine başvuran ve mikro TESE yapılan 83 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm hastalardan anamnez alınıp, fizik muayene yapıldıktan sonra semen analizi ve hormon profili istendi. Semen örnekleri 3-5 günlük cinsel perhizden sonra mastürbasyon ile elde edildi ve steril kaplara toplandı. Azoospermisinin varlığı 2 hafta ara ile yapılan en az iki semen örneği ile belgelendi, hepsi 3000 g'da santrifüje edildi ve yeniden süspansiyon edilen pellet kapsamlı bir şekilde tekrar incelendi. Fizik muayenede, testis boyutları, varikosel varlığı, sekonder seks karakterlerinin gelişimi, orşit bulguları, vasdeferens palpe edilerek incelendi. Preoperatif folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), total testosteron düzeyleri, karyotip analizi, Y mikro delesyon mevcudiyeti ve

sperm ekstraksiyonu için önceki müdahalelerin sonuçları için tıbbi kayıtlar gözden geçirildi. Testis boyutları, skrotal ultrasonografi sonuçlarına göre hesaplandı. Elde edilen sperm hücreleri kriyoprezervasyona tabi tutuldu. ICSI prosedürü, elde edilen sperm hücreleri kullanılarak başka seansta gerçekleştirilecektir.

Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu: Cerrahi Teknik

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra spinal anestezi altında cerrahi yapıldı. Cerrahi temizlik ve steril örtünmeyi takiben 2-3 cm'lik skrotal orta hat raphe insizyonu yapıldı. Dartos ve tunika vaginalis katları geçilerek testis orta hat raphe insizyonundan doğurtuldu. Tunica albuginea'nın avasküler alanından orta hat longitudinal insizyon yapıldı (**Şekil 1**). İnsize edilen her iki tunica albuginea yaprağı klemp ile tutularak testiküler parankim ortaya konuldu. Testiküler parankimin diseksiyonu, mikroskop (Karl Zeiss, Germany) altında 18-22 büyütmede germ hücrelerini içermesi daha muhtemel olan, genişlemiş ve opak tübüller seçilerek gerçekleştirildi (**Şekil 2**). Gerekirse yüzeysel ve derin testiküler bölgeler incelendi ve mikrocerrahi forsepsler kullanılarak genişlemiş ve opak tübüllerin dikkatlice çıkarılmasıyla mikrocerrahi eşliğinde testis biyopsileri yapıldı. Genişlemiş tüpler görülmezse, üst, orta ve alt testiküler bölgelerden iki ila üç adet random mikro biyopsi yapıldı. Cerrahi ile elde edilen testiküler dokular bir embriyolog tarafından, bir çift steril steril iğneler kullanılarak kıyıldı ve parçalandı, daha sonra x250 büyütme kullanılarak bir invert mikroskop altında spermatozoanın varlığı araştırıldı. Tüm Petri kabı kontrol edildi ve spermatozoa görülmediyse, tüm doku ve tamponlu ortam konik bir tüpte konulup çökmeye bırakıldı. Süpernatant temiz bir tüpe alındı ve 5 dakika 300 g'de santrifüjlendi. Pellet, 50 ul tamponlu ortam içinde yeniden süspansiyon edildi ve embriyolog tarafından spermatozoanın mevcudiyeti için tekrar kontrol edildi. Tunica albuginea kontinü emilmeyen 5-0 naylon sütür kullanılarak kapatıldı. Hemostazın ardından, katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Hastalar postoperatif 1. gün taburcu edildi. Komplikasyon durumunda skrotal ultrason yapıldı.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS v.17 programı ile değerlendirildi. Bağımsız gruplar için kare testi ve grup oranları student's t test ile karşılaştırıldı. P değeri < 0,05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 83 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı $27,7 \pm 5$ olarak bulundu. Mikro-TESE pozitif olan hastaların ortalama yaşı $26,8 \pm 6$, negatif olanların ortalama yaşı $28,3 \pm 5$ olarak saptandı. Ortalama infertilite süresi $5,2 \pm 3,5$ yıldır. Genel sperm elde etme oranı %51,8 (43) idi. Hastaların yaşı, testiküler boyut, serum FSH ($24,8 \pm 12,1 - 27,9 \pm 10,8$), LH ($9,2 \pm 5, - 10,7 \pm 4,6$) ve testosteron

(290,4 ± 28- 343±234) düzeyleri sperm elde etme oranları üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. On üç hastada (% 15,6) Klinefelter sendromu vardı (Tablo 1). Tese pozitif ve Tese negatif gruplar karşılaştırıldığında FSH ve testosteron düzeyi hasta yaşı, klinefelter sendromu mevcudiyeti ile sperm elde etme oranları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (P>0,005). Daha önce TESE başarısız olup Re-TESE (8/2) yapılan hastalarda sperm elde etme oranı primer hastalara göre düşük bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P<0,005). Elde edilen sperm hücreleri kriyoprezervasyona tabi tutuldu. ICSI prosedürü elde edilen sperm hücreleri kullanılarak gerçekleştirilecektir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan 3 hasta bilateral orşiopeksi, 2 hasta tek taraflı orşiopeksi, 7 hasta varikosektomi, 2 hasta inguinal herni operasyonu geçirmiştir. Postoperatif 2 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada skrotal hematoma gelişti. Medikal tedavi ile komplikasyonlar tedavi edildi.



Şekil 1. Tunica albuginea'nın avasküler alanından orta hat longitudinal insizyonu

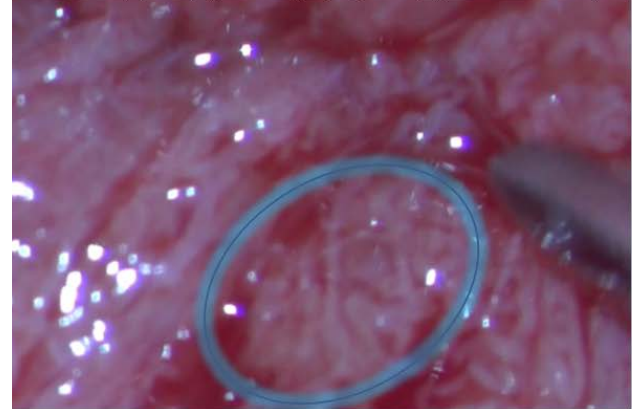
Tartışma

NOA olan hastalarda testiküler spermatozoa elde etmek için ince iğne aspirasyonu, standart TESE ve perkütan biyopsi dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılabilir. (8,9). Teknolojik gelişmelere paralel olarak gelişen Mikro-TESE uygulaması, spermatozoa elde etme oranını en üst düzeye çıkarmıştır, daha az testis doku kaybı ve geleneksel prosedürlere göre daha az akut ve kronik komplikasyona sahip bir yöntemdir (6,7)

Mikro-TESE sperm elde etme oranı çalışmalarda % 33,3 ile % 63 arasında bildirilmiştir (10,11). Bizim makalemizde ise literatürle uyumlu olarak sperm elde etme oranımız %51,8 olarak bildirilmiştir.

Testis hacmi, sperm elde etmeyi tahmin etmek için geniş çapta araştırılan bir parametredir. NOA'lı hastaların testiküler hacimlerinin, obstrüktif azospermikli hastalardan genellikle daha az olduğu bildirilmiştir (12). Ancak, düşük volümlü testisler de bile normal spermatogenezin olabileceği gösterilmiştir. NOA'lı hastalarda atrofik testis varlığı

mikro- TESE için kontraendikasyon olmaması gerektiğini önermişlerdir (13). Bizim çalışmamızda ise testiküler hacmin TESE pozitif ve negatif 2 grup arasında fark olmadığı, yani sperm elde etmede prediktif bir parametre olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir.



Şekil 2. Mikroskop altında 18-22 büyütmede germ hücrelerini içermesi daha muhtemel olan genişlemiş ve opaktübüller

Tablo 1. Hormon, testis boyutu ve karyotip analizinin sperm elde etme oranıyla ilişkisi

	TESE (+)	TESE (-)	P
Sayı	43 (%51,8)	40 (%48,2)	
Yaş	26,8±6	28,3±5	>0,005
Testis Hacmi			
Sağ testis (cc)	11,8±6,3	12,6±4,9	>0,005
Sol Testis (cc)	12,2± 4,4	13,2 ±5,7	>0,005
Fsh (iu/l)	24,8± 12,1	27,9±10,8	>0,005
Lh (iu/l)	9,2±5,8	10,7±4,6	>0,005
T.testosteron (ng/dl)	290,4 ± 284	343±234	>0,005
Karyotip			
Normal	37	29	>0,005
Klinefelter	4	9	>0,005
Re-TESE	2	6	<0,005

Serum FSH düzeyi, TESE'de sperm elde oranını tahmin etmede uzun yıllardır araştırılan bir diğer parametredir. FSH düzeyi spermatogonia sayısı ile ters orantılıdır. FSH değeri yüksek olanlarda sperm elde etme başarısı ve dolayısıyla çocuk sahibi olma ihtimali düşüktür (14). Ancak FSH seviyesi, spermatogenez mevcudiyetini doğru bir şekilde tahmin etmez çünkü maturasyon arresti histolojisine sahip erkekler normal FSH ve testis hacmine sahip olup halen azospermik olabilirler (15). Serum FSH düzeyinin konvansiyonel TESE ile alınabilecek spermin varlığını tahmin edebileceği bildirilmiştir (16). Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalar FSH'nın TESE' de sperm elde etmede zayıf bir prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (17,18). Bizim çalışmamızda FSH düzeyi TESE pozitif ve negatif 2 grup arasında fark olmadığı yani sperm elde etmede prediktif bir parametre olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak, FSH sadece spermatogenez fonksiyonunu yansıtabilir, ancak

testiste izole bir alanın fonksiyonunu değerlendiremez. Mikro- TESE, spermatojenik alanı bulmak için testisin her bir parçasının dikkatli bir incelemesini sağlar. Bu nedenle, mikro- TESE yöntemi ile, global spermatogenezi işlevi çok düşük, lokal spermatogenesis olan testislerden sperm elde edilebilir (19).FSH'nin mikro-TESE'nin sperm elde etme başarısını tam olarak öngörememesi nedeni bu olabilir. NOA bağlı en sık görülen kromozom anomalisi, Klinefelter sendromudur (20,21). Bu genetik anormallik, vakaların çoğunda 47, XXY genotipine bağlı olarak mayotik direnç göstermeyebilir (22).Klinefelter sendromlu erkeklerde mikro-TESE ile sperm elde etme oranı % 21-72 arasında değişmektedir. (23-24). Mozaik olmayan Klinefelter sendromlu hastalarda % 38,5 oranında sperm elde etme oranı bildirmiştir (25). Yapmış olduğumuz çalışmada ise Klinefelter sendromlu azospermik hastalarda sperm elde etme oranımız %30,7 (4/13)'dir.

Serum total testosteron ve LH düzeyi ile NOA'de sperm bulma arasındaki ilişki tartışmalıdır. Reifsnnyder ve ark. testosteron seviyesini optimize etmenin sperm elde etme üzerine etkisini araştıran çalışmalarında toplam 1.054 hastaya mikro-TESE yapmışlar. 300 ng / dl'den düşük preoperatif testosteron düzeyi olan hastalar, testosteron düzeylerini optimize etmek amacıyla operasyon öncesinde aromataz inhibitörleri, klomifen sitrat veya insan korionik gonadotropin ile tedavi edilmiş. Nonobstrüktif azospermi ve hipogonadizm olan erkekler genellikle hormonal tedaviye testosteron düzeylerinde bir artışla yanıt verirler, fakat ne başlangıçtaki testosteron seviyesi ne de hormonal tedaviye yanıt genel sperm alma, klinik gebelik veya canlı doğum oranlarını etkilemediğini saptamışlardır (26).

Güncel araştırmalar, doku çıkarılmasına gerek kalmadan sperm üreten tübüllerin tanımlanmasına yardımcı olabilecek yeni araçlara odaklanmaktadır. Multiphoton mikroskopu, bir ex vivo hayvan modelinde anormal spermatogenezi normalden ayırt etmek için başarılı bir şekilde uygulanmıştır (27). Ayrıca, sperm kalitesi üzerinde zararlı hiçbir etkisi olmayan güvenli bir ışık kaynağı kullanan tam alan optik koherens tomografi, son zamanlarda bir ex vivo kemirgen modelinde spermatogenezin gerçek zamanlı görüntülenmesini kolaylaştırmak için yararlı bir araç olarak tanımlanmıştır (28).Yukarıda bahsedilen yöntemler, çalışma mikroskobu ile birleştirilip mikro-TESE'ye yardımcı olma potansiyeline sahip ve gelecek vaat edebilecek tekniklerdir.

Sonuç

Mikro-TESE, yüksek sperm elde etme oranları ve düşük komplikasyon oranı ile sperm elde etmede tercih edilen yöntemdir. Hastaların yaşı, testis büyüklüğü, klinefelter sendromu varlığı, serum FSH ve testosteron düzeyi ile sperm elde etme oranları arasında ilişki yokken, başarısız önceki sperm alma girişimleri sperm elde etmede tek

anamlı parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int.* 1982;20:9-10.
2. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol.* 1989;142:62-5.
3. Rosenlund B, Kvist U, Plüen L, Rozell BL, Sjöblom P, Hillensjö T. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod.* 1998;13:1266-71.
4. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: Follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000;15:653-6.
5. Tournaye H. Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: Which method is to be preferred? *Hum Reprod.* 1999;14:71-81.
6. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.* 1999;14:131-5.
7. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: Follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000;15:653-6.
8. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Soffer Y, Komarovskiy D, Ron-EI R. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1997;12:1488-93.
9. Rosenlund B, Kvist U, Plüen L, Rozell BL, Sjöblom P, Hillensjö T. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. *Hum Reprod.* 1998;13:1266-71.
10. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2006;175:1446-9.
11. Everaert K, De Croo I, Kerckhaert W, Dekuyper P, Dhont M, Van der Elst J, et al. Long term effects of micro-surgical testicular sperm extraction on androgen status in patients with non obstructive azoospermia. *BMC Urol.* 2006;6:9.
12. Moon MH, Kim SH, Cho JY, Seo JT, Chun YK. Scrotal US forevaluation of infertile men with azoospermia. *Radiology.* 2006;239:168-73.
13. Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol.* 2014;191:175-8.
14. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schonfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schuring AN, et al. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *FertilSteril.* 2006; 86(2):339-347.
15. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser D. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *FertilSteril.* 1995; 63(3):631-636.
16. Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl.* 2012;14:109-15.
17. Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod.* 1998;13:1230-4.
18. Ezech UI, Taub NA, Moore HD, Cooke ID. Establishment of

- predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 1999;14:1005–12.
19. Silber SJ, van Steirteghem A, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, et al. Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturational arrest. *Fertil Steril.* 1996;66:110–7.
 20. Akslae L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(1):39–48.
 21. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Marin P, Rossato M, Garolla A, et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol-Metab.* 1999;84(10):3807–3810.
 22. Harari O, Bourne H, Baker G, Gronow M, Johnston I. High fertilization rate with intracytoplasmic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(1):182–184.
 23. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2000;74(5):925–929.
 24. Yarali H, Polat M, Bozdogan G, Gunel M, Alpas I, Esinler I, et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(6):756–760.
 25. Madureira C, Cunha M, Sousa M, Neto A, Pinho M, Viana P, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology.* 2014;2(4):623–631.
 26. Reifsnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *The Journal of urology.* 2012; 188(2):532–536.
 27. Ramasamy R, Sterling J, Fisher ES, Li PS, Jain M, Robinson BD, et al. Identification of spermatogenesis with multiphoton microscopy: An evaluation in a rodent model. *J Urol.* 2011;186:2487–92.
 28. Ramasamy R, Sterling J, Manzoor M, Salamoon B, Jain M, Fisher E, et al. Full field optical coherence tomography can identify spermatogenesis in a rodent sertoli-cell only model. *J Pathol Inform.* 2012;3:4.

Evaluation of the Retromolar Canal and Foramina of the Mandible with Cone-Beam Computed Tomography

Mandibuler Retromolar Kanal ve Foramenin Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi

Nihat LAÇIN¹ , Birkan TATAR¹ , İlknur VELİ² , Emre AYTUĞAR³ 

1 İzmir Katip Celebi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, İzmir, Turkey

2 İzmir Katip Celebi University, Faculty of Dentistry, Department of Orthodontics, İzmir, Turkey

3 İzmir Katip Celebi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, İzmir, Turkey

Abstract

Background: The goal of this study was to investigate the occurrence of retromolar canal (RMC) and retromolar foramen (RMF) using cone-beam computed tomography (CBCT) in a Turkish subpopulation.

Methods: This study included high-resolution CBCT images from 177 male and 173 female, totally 350, with average age of 31.9 years (18 to 70 years). The RMC was defined as an independent accessory canal or arising from the mandibular canal continuous with a foramen on the retromolar fossa. The RMCs were analyzed by considering sex and side. Independent samples statistically analyzed with *chi-square test*. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The RMC was detected in 11.42% of patients. Of these, 11 patients (3.14%) had bilateral RMC, while 29 patients (8.28%) had a unilateral RMC. There were no differences between left and right sides or between genders ($P > 0.05$).

Conclusions: RMC is an anatomic variation that performers of oral surgery should be aware of. It could potentially cause hypoesthesia and unnecessary discomfort of patient when injured. CBCT is a useful device to reveal anatomic features of the retromolar foramen and canal.

Keywords: Mandible, Anatomic Variation, Cone-Beam Computed Tomography

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, bir Türk popülasyonunda konik-ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) kullanılarak retromolar kanal (RMK) ve retromolar foramen (RMF) oluşumunun değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 350 hastanın (177 erkek, 173 kadın, ortalama yaş 31.9, 18-70 yıl arasında değişen) KIBT görüntüleri dahil edildi. RMK, mandibular kanaldan bağımsız olarak ramusta bulunan veya retromolar fossa üzerinde bir foramen ile devamlılık gösteren ve mandibular kanaldan kaynak alan bir aksesuar kanal olarak tanımlandı. RMK'lar cinsiyet ve taraf dikkate alınarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede, bağımsız örnekleri analiz etmek için ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: RMK, hastaların% 11.42'sinde tespit edildi. Bunlardan 11'inde (% 3,14) bilateral, 29'unda unilateral RMK (% 8,28) saptandı. Sağ ve sol taraflar arasında veya cinsiyetler arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Sonuç: RMK, oral cerrahi uygulayıcılarının bilmesi gereken anatomik bir varyasyondur. Hasarlandığında hipoesteziye ve hastanın gereksiz rahatsızlığına neden olabilir. KIBT, retromolar foramen ve kanalın anatomik özelliklerini ortaya çıkarmak için yararlı bir araçtır.

Anahtar Kelimeler: Mandibula, Anatomik Varyasyon, Konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Nihat Laçın

Aydinlikevler mah. Cemil Meric Cad.
İzmir Katip Celebi Üniversitesi Dis
Hek. Fak. Ağız, Dis ve Cene
Cerrahisi 35640 Cigli, İzmir, TURKEY

Tel: +90 536 403 47 01

E-mail: nihat.lacin@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 28/02/2019

Kabul tarihi / Accepted: 14/03/2019

Introduction

The retromolar foramen (RMF) is a rare anatomical variation found in the alveolar surface of the molar triangle of the posterior mandible, directly drain to the retromolar canal (RMC), which usually split from the mandibular canal (MC) (1).

The frequency of the RMC based on previous reports ranges from 8.5 to 28.1% per patient and from 8.5 to 75.4% in CBCT studies (2). Nevertheless, the first particular study about the RMC was conducted by Schejtman et al. with anatomical dissection on 25 Argentinian cadavers in 1967 which reported an accessory canal in 72% of the specimens suggesting that the RMC originates from neurovascular pile of the lower jaw before the entrance of MC and ends in the RMF or in surrounding foramina (3). The components found most frequently are the neurovascular bundle such as a myelinated sensory nerve or arterioles and venules with a decreasing order (4). The RMC mostly arises from the MC posterior to the 3rd molar or distal to the 2nd molar if the wisdom tooth is missing and passes towards to retromolar fossa (RF) (5).

The content of the RMC is clinically critical for surgeries involving the retromolar area of posterior mandible. Bleeding of the vascular contents of this canal could reduce the vision of the surgical field or neural injury during ramus osteotomies, surgical extraction of the impacted wisdom teeth or various surgical interventions could adversely affect outcome (2,6). This anatomic variation is also relevant for bone harvesting in ramus and retromolar areas, removal of cystic or tumoral pathologies as well as for routine intraoral dental anesthesia (7-10). It is important to evaluate and detect the course of the RMC with the location of the RMF prior to such surgical procedures in this area.

RMC is relatively a very narrow structure that is inconvenient to detect on panoramic radiographs. Therefore, it is hard to differentiate status of the RMC in detail on wide-view radiographs. The high-resolution CBCT images are very convenient to confirm the mini structures in the jaw bones that could not be observed on panoramic radiographs (1).

In this article, we aimed to investigate the occurrence of RMC using high-resolution CBCT images in a Turkish subpopulation.

Materials and Methods

CBCT images from patients with written informed consent obtained seen in the Oral and Maxillofacial Radiology Department of the Izmir Katip Celebi University was used to conduct this retrospective study.

Healthy patients older than 18 years without cystectomy or resection history with high quality mandibular CBCT

images and were included in the study. The CBCT images had already been chosen for diagnostic aims; mostly with a view to comprehensively evaluate implant surgery, dental trauma, orthognathic surgery, endodontic purposes or impacted tooth surgery. Radiographies that were not convenient for the study of the posterior mandible, notably due to the presence of artifacts in retromolar area, as well as those patients who had skeletal diseases and syndromes or already undergone head and neck surgery as well as those with trauma history of the lower jaw were excluded from the study.

A total of 350 patients who had a CBCT examination between January 2013 and December 2018 were included. There were 177 (50.57 %) male and 173 (49.43%) female, with a mean age of 31.9 years, ranging from 18 to 70 years.

All scans were obtained using a NewTom 5G CBCT machine (QR srl, Verona, Italy), operating at standard resolution mode (0.2mm voxel size), 1-20 mA, with a 12x15 field of view at 110 kVp in supine position.

The presence of RMCs were detected on NNT station (QR srl, Verona, Italy) with a RadiForce MX270W display (27-inch and 2560 x 1440 resolution) by an experienced observer. The RMC was defined as an independent accessory canal or arising from the mandibular canal continuous with a foramen on the retromolar fossa. (Figure 1). The RMCs were analyzed by considering gender and side.

Statistical Analysis

The statistical analyze of all data was carried out using *chi-square* (χ^2) test to compare the frequency of presence of the RMCs between sexes and sides using SigmaStat (version 3.5; Systat Software, San Jose, Calif) program. Based on the 95% confidence interval, statistical significance $p < 0.05$ was determined.

Results

In the CBCT sections, the RMC was found in 11.42% (40/350) of patients. Of these, 11 patients (3.14%) had bilateral RMC, while 29 patients had a unilateral RMC (8.28%) (Table 1). RMC was observed in images of 21 males (11.86%) and 19 females (10.98%) (Table 2, 3). 15 patients had a RMC on the right, 14 patients on the left side (Table 1). Significant differences were found between right and left sides regardless of sex ($P < 0.0001$) (Table 1) and statistically significance was found in side comparison in each gender ($P \leq 0.0001$) (Table 1).

Discussion

The frequency of the RMC have reported in previous

clinical studies using CBCT from ranges 8.5 to 75.4% (5,11). While the cadaveric studies using CBCT reported RMCs are between 8.3 and 52% (12,13). Studies using panoramic images (PAN) have reported less frequent results between 0% and 16.9% (2,14). Therefore, it may be caused by RMCs are not rare anatomic variations, but PAN is not sufficient enough to observe them and CBCT is necessary to provide reliable data.

Table 1. Incidence of the retromolar canal

LEFT	RIGHT		TOTAL
	-	B	
-	310	15	325 (92,9%)
B	14	11	25 (7,1%)
TOTAL	324(92,6%)	26(7,4%)	350

Chi-square = 46,793 ; p<0,0001

Table 2. Incidence of the retromolar canal in males

LEFT	RIGHT		TOTAL
	-	B	
-	156	8	164 (92,7%)
B	8	5	13 (7,3%)
TOTAL	164(92,7%)	13(7,3%)	177

Chi-square = 15,333 ; p=0,0001

Table 3. Incidence of the retromolar canal in females

LEFT	RIGHT		TOTAL
	-	B	
-	154	7	161 (93,1%)
B	6	6	12 (6,9%)
TOTAL	160(92,5%)	13(7,5%)	173

Chi-square = 27,243 ; p<0,0001

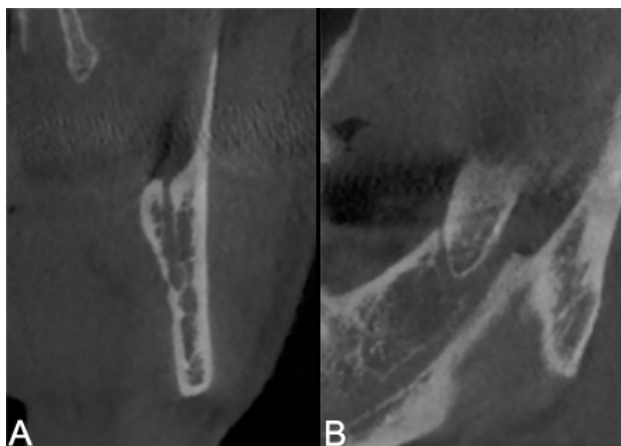


Figure 1. CBCT sections of a retromolar canal and foramen. A. Coronal view B. Sagittal view

The RMC has been described in various types and courses. As a branch from the MC behind molars and courses superiorly to the retromolar fossa in a straight direction with or without an anterior branch to the molars, as a branch from MC behind the molars continues anteriorly, and then curves posteriorly and superiorly to the retromolar fossa, as a higher diverging branch from mandibular foramen continues anteriorly in a horizontal direction or as a branch originating from retromolar fossa downwards but not from mandibular canal. Narayana et al. and von Arx et al. suggested that a straight upward canal to be the most frequent trajectory (15, 9). On the other hand Patil et al. suggested that a RMC descending from retromolar fossa to radicular portion of wisdom teeth was the most frequent type (5).

Location of RMF is reported related to second and third molar teeth in various studies. Von Arx et al. reported the distance to distal aspect of 2nd molar as 15.2 ± 2.39 mm and a significantly longer horizontal distance compared to older individuals was found (9). Similarly, Patil et al. found reported the distance to distal aspect of 2nd molar as 11.9–15.2 mm (5). Filo et al. that the mean distance from the RMF to the second molar is longer in patients with third molars absent (15.4 mm) then patients with the wisdom teeth present (15.1 mm), but the difference was not statistically significant (16).

Ossenberg reported that the prevalence and types of RMC differ among populations and the frequency in the North America being lower than in the Northeast Asia, Europe, and Africa (17). Bilecenoglu et al. was conducted an anatomical study on 40 Turkish dry mandibles and reported that the approximate location of the RMF from the distal edges of the second molars was 11.9 and third molars was 4.23 mm and the incidence of RMF as 25% (18). Accordingly, Orhan et al. found the frequency of RMC 23.1% in their study using bilateral CBCT images of 242 Turkish adults (19).

The RMC as an anatomic variation of clinical significance for many surgical procedures such as extraction of impacted teeth, osteotomies, bone harvesting in retromolar area, cyst enucleations and tumor resections as well as for routine dental anesthesia. Some reports emphasized the risk and results of damage to the neural and vascular content emerging from the RMC. Singh reported a case of paresthesia of the intraoral soft tissue extending from the retromolar to the canine area after a third molar surgical removal (20). Jablonski et al., Kodera and Hashimoto also reported an atypical branch of the long buccal nerve emerged from the RMC (21,22). Variations in MCs may also be related with increased difficulty in obtaining anesthesia in the posterior mandible (23). Gow Gates mandibular block anesthesia or infiltration of additional local anesthesia in the RMC is suggested by various authors (24,25). CBCT examination is a convenient imaging

method to determine bone structures in high resolution for a delicate operation (26).

Conclusion

In summary, RMC is an anatomic variation that oral surgeons should be aware of. Although the injury of the RMC did not lead severe bleeding complications, it could potentially cause hyposthesia and unnecessary discomfort of patient. CBCT is a useful tool to evaluate anatomical structure of the mandible including retromolar foramina and canal that must be taken into account during presurgical planning.

References

- Kawai T, Asaumi R, Sato I: Observation of the retromolar foramen and canal of the mandible: a CBCT and macroscopic study. *Oral Radiol.* 2012;28:10–14
- Kikuta, S., Iwanaga, J., Nakamura, K. et al. The retromolar canals and foramina: radiographic observation and application to oral surgery. *Surg Radiol Anat* 2018;40: 647.
- Schejtman R, Devoto FC, Arias NH. The origin and distribution of the elements of the human mandibular retromolar canal. *Arch Oral Biol.* 1967;12:1261–7.
- Sicher H. *Oral Anatomy* (ed 3). St Louis, MO: Mosby, 1960
- Patil S, Matsuda Y, Nakajima K, Araki K, Okano T. Retromolar canals as observed on cone-beam computed tomography: their incidence, course, and characteristics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115:692–9.
- Kodera H, Hashimoto I. A case of mandibular retromolar canal: elements of nerves and arteries in this canal (Article in Japanese). *Kaibogaku Zasshi.* 1995;70:23–30.
- Boronat A, Penarrocha M. Failure of locoregional anesthesia in dental practice. Review of the literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2006;11:e510–3.
- Singh S. Aberrant buccal nerve encountered at third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:142.
- von Arx T, Hähni A, Sendi P, Buser D, Bornstein MM. Radiographic study of the mandibular retromolar canal: an anatomic structure with clinical importance. *J Endod.* 2011b;37:1630–5.
- Uner D D, Izol B S, Gorus; Z. Correlation between buccal and alveolar bone widths at the central incisors according to cone-beam-computed tomography. *Niger J Clin Pract* 2019;22:79-84.
- Han SS, Hwang YS. Cone beam CT findings of retromolar canals in a Korean population. *Surg Radiol Anat* 2014;36:871–876
- Kawai T, Asaumi R, Kumazawa Y, Sato I, Yosue T. Observation of the temporal crest canal in the mandibular ramus by cone beam computed tomography and macroscopic study. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2014;9:295–299
- Kawai T, Asaumi R, Sato I, Kumazawa Y, Yosue T. Observation of the retromolar foramen and canal of the mandible: a CBCT and macroscopic study. *Oral Radiol* 2012;28:10–14
- Muinelo-Lorenzo J, Suárez-Quintanilla JA, Fernández-Alonso A, Marsillas-Rascado S, Suárez-Cunqueiro MM. Descriptive study of the bifid mandibular canals and retromolar foramina: cone beam CT vs panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2014;43:20140090
- Narayana K, Nayak UA, Ahmed WN, Bhat JG, Devaiah BA. The retromolar foramen and canal in south Indian dry mandibles. *Eur J Anat.* 2002;6:141–6.
- Frequency and anatomy of the retromolar canal - implications for the dental practice. Filo K, Schneider T, Kruse AL, et al. *Swiss Dent J.* 2015;125:278–292.
- Ossenberg NS. Retromolar foramen of the human mandible. *Am J Phys Anthropol.* 1987;73:119–28.
- Bilecenoglu B, Tuncer N. Clinical and anatomical study of retromolar foramen and canal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1493–7.
- Orhan K, Aksoy S, Bilecenoglu B, Sakul BU, Paksoy CS. Evaluation of bifid mandibular canals with cone-beam computed tomography in a Turkish adult population: a retrospective study. *Surg Radiol Anat* 2011;33:501–507
- Singh S. Aberrant buccal nerve encountered at third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;52:142.
- Jablonski NG, Cheng CM, Cheng LC, Cheung HM. Unusual origins of the buccal and mylohyoid nerves. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:487–8.
- Kodera H, Hashimoto I. A case of mandibular retromolar canal: elements of nerves and arteries in this canal (Article in Japanese). *Kaibogaku Zasshi.* 1995;70:23–30.
- von Arx T, Lozanoff S. *Clinical Oral Anatomy: A Comprehensive Review for Dental Practitioners and Researchers.* Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
- Blanton PL, Jeske AH. The key to profound local anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:753–60.
- Boronat A, Penarrocha M. Failure of locoregional anesthesia in dental practice. Review of the literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2006;11:e510–3.
- Uner DD, Izol BS, Ipek F. The evaluation of the prevalence and localizations and of antral septa in people living in and around Diyarbakir using cone beam computed tomography. *J Oral Maxillofac Radiol* 2018;6:3-8.

Kulak burun boğaz hekimlerine yapılan konsültasyon nedenleri ve sonuçları: retrospektif bir analiz

Causes and consequences of consultation to ear nose throat physicians: a retrospective analysis

Serkan KAYABAŞI¹ , Fatih GÜL¹ 

¹ Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Öz.

Amaç: Çalışmamızda anamnez, fizik muayene veya radyolojik inceleme sonucunda Kulak- Burun- Boğaz (K.B.B.) Hastalıkları kliniğini ilgilendirebileceği düşünülen bir patoloji saptanan hastalarla ilgili tanı ve tedavi önerisi almak için diğer branş hekimleri tarafından istenen konsültasyonların sebep ve sonuçlarının incelenerek, konsültasyon sonuçlarının ve gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Hastanemizde Ocak 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında Kulak- Burun- Boğaz (K.B.B.) Hastalıkları kliniğinden konsültasyon istenen 500 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. Olguların yaş ortalaması 46 (1-100) olup 298' i erkek (%59.6), 202' si kadın (%40.4) idi. Konsültasyon isteyen klinikler, konsültasyon istenme sebepleri, konsültasyon istenen olgularda saptanan semptomlar, konsültasyon sonrasında varılan kararlar ve yapılan işlemler incelenerek kaydedildi.

Bulgular: K.B.B. Hastalıkları kliniğinden en fazla konsültasyon isteyen klinikler Acil Servis (403 hasta- %80.6) ve sonrasında Yataklı Dahili Klinik ve Cerrahi Servisler olarak bulundu. En sık konsültasyon gerekçelerinin ise boğaz ağrısı (90 hasta- %22.33), kulak ağrısı (70 hasta- %17.36), burun kanaması (60 hasta- %14.88) olduğu görüldü. K.B.B. Hastalıkları konsültasyonu istenilen tüm hastaların %1' ine genel, %4' üne lokal anestezi ile ameliyat yapılırken, %9' una elektif girişim önerildi.

Sonuç: Günümüzde Acil Servis gibi kliniklerde yeterli sayıda uzman sağlık personeli çalıştırılması, ilgili dal uzmanlıklarının bilgi ve tecrübelerinin artması ve konsültasyon konusunda seçici davranılması gereksiz konsültasyon sayısını ve iş yükünü azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kulak Burun Boğaz hastalıkları, Konsültasyon, Hastalık yönetimi

Abstract

Background: In this study, we aimed to evaluate the results and the results of the consultations requested by other branch physicians in order to get the diagnosis and treatment suggestions about the patients with a pathology which is thought to be related to the Ear- Nose- Throat Diseases clinic.

Methods: Between January 2017 and January 2018 in our hospital, 500 patients who were consulted from the Ear- Nose- Throat Diseases clinic were analyzed retrospectively. The mean age of the patients was 46 (1-100), 298 were male (59.6%) and 202 were female (40.4%). Clinics seeking consultation, causes of consultation request, symptoms found in consultation cases, decisions after consultation and procedures were recorded.

Results: The clinics that requested the most consultations from the Ear-Nose-Throat Diseases clinic were found to be Emergency Service (403 patients- 80.6%) and as Inpatient Internal Clinic and Surgical Services. The most frequent reasons for consultation were sore throat (90 patients- 22.33%), ear pain (70 patients- 17.36%), and nosebleeds (60 patients- 14.88%). Ear-Nose-Throat (K.B.B.) Disease consultation was requested in 1% of all patients, 4% of the operation was performed with local anesthesia, 9% of the elective surgery was recommended.

Conclusion: The use of adequate number of specialist health personnel in clinics such as Emergency Service, increasing the knowledge and experience of the related branch expertise and being selective about the consultation will reduce the number of unnecessary consultation and workload.

Keywords: Ear- Nose- Throat diseases, Consultation, Disease management

**Sorumlu Yazar /
Corresponding Author**

Dr. Serkan Kayabaşı

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Tel: +90 505 886 95 94

Fax: +90 382 211 91 00

E-mail: drserkankayabasi@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24/09/2018

Kabul tarihi / Accepted: 28/02/2019

Giriş

Konsültasyon; bir hastanın tanısı, takibi ve tedavisi konusunda, hastalığı ile ilgili hekimlerin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma ve bu öneriler doğrultusunda hastanın takibi ve varılan son karara verilen isimdir (1,2). Hastanın primer sorumlu hekimi öncelikli olarak hastayı değerlendirmeli; hastanın anamnezini detaylı almalı ve genel fizik muayenesini yapmalı, ihtiyaç duyulan tetkikleri istemeli, teşhisi bulmada veya tedavi aşamasında başka bir uzmanlık dalı bilgisi gerektirdiğinde ve/veya kendi konusu dışındaki bir hasta olduğu zaman konsültasyona başvurmalıdır. İlgili dal hekimi ise bilgi ve tecrübesini öncelikle primer sorumlu hekime sözel olarak telefonla veya yüzyüze, aynı zamanda yazılı olarak bilgisayar sistemi yada dosya üzerinden aktarmalıdır. Hastanın tedavisi konsültan hekimin tavsiyeleriyle düzenlenirken etik açıdan konsültan hekimin önerileri eksiksiz yerine getirilmelidir, çünkü tedavi sorumluluğu artık konsültan hekime geçmiştir (3,4). Kulak Burun Boğaz (K.B.B.) Hastalıkları, gerek uzmanlık dönemi gerekse uzmanlık sonrası eğitim döneminde özellikle medikal ve cerrahi tedavilerin sıkça kullanıldığı bir bölüm olması nedeniyle sık konsültasyon istenen bir bölümdür. Fakat özellikle Türkçe literatüre bakıldığında Türkiye' de K.B.B. Hastalıkları kliniğinden istenen konsültasyonları inceleyen, sonuçlarını raporlayan ve/veya bu konsültasyonların gerekliliği konusuna odaklanan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada K.B.B. Hastalıkları kliniğinden konsültasyon istenen hastaların özellikleri, konsültasyon istenme sebepleri, konsültasyon öncesi semptomlar, konsültasyon sonucunda yapılan incelemeler, uygulanan tedavi seçenekleri incelenerek gereksiz konsültasyon istenip istenmediği ortaya konmaya çalışıldı.

Materyal ve Metod

Retrospektif olarak planladığımız bu çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi' ne uygun olarak planlandı. Kurumdan izin alındı. Bu çalışmada 2017-2018 tarihleri arasında K.B.B. Hastalıkları kliniğinden konsültasyon istenen 500 hasta geriye dönük olarak analiz edildi. Bu süre içerisinde K.B.B. Hastalıkları konsültasyonu istenen olgular için; tedavi gördüğü klinik, konsültasyon istenme sebepleri, konsültasyon öncesi semptomlar, konsültan hekimin fizik muayene, öykü, radyolojik tetkik ve laboratuvar bulguları, konsültasyon öncesi ve sonrası konulan tanımlar, önerilen tedavi seçenekleri not edilmiştir.

Konsültasyon dosyalarında yaş, cinsiyet, semptomlar ve hastalığın gelişim öyküsünü içeren detaylı öyküleri retrospektif olarak incelendi. Ek laboratuvar ve radyolojik tetkikler gerekli görülmesi durumunda değerlendirildi.

Yapılan incelemeler ve konsültasyonlar sonucunda:

1. Acil K.B.B. Hastalıkları ile ilgili operasyon düşünülen,

2. Acil K.B.B. Hastalıkları ile ilgili operasyon düşünülmemen,

3. Acil K.B.B. Hastalıkları ile ilgili operasyon düşünülmemen ancak izlem gerektiren,

4. İlgili branş konsültasyonları istendikten sonra ileri takip ve tedavi için K.B.B. kliniğine yatış verilen hastalar incelemeye kaydedildi. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

Bulgular

Çalışmanın yapıldığı bir yıllık zaman dilimi içerisinde K.B.B. Hastalıkları kliniğinden üç ana grup altında (Acil Servis, Yataklı Servisler, K.B.B. Hastalıkları dışındaki diğer cerrahi servislerden operasyon öncesi gönderilen) toplam 500 hasta için konsültasyon istenildiği görüldü. Olguların 298' i erkek (%59.6), 202' si kadın (%40.4) idi. Yaş ortalamaları 46 (1-100) idi. Yaş ortalaması erkeklerde 44, kadınlarda ise 49 olarak saptandı.

Konsültasyon isteyen klinikler arasında Acil Servis kliniği 403 hasta (%80.6) ile birinci sırada, Yataklı Servisler ise 97 (%19.4) hasta ile ikinci sırada yer almaktaydı. Yataklı Servisler tarafından istenen konsültasyonlar da kendi içinde Yoğun Bakım, Dahili Klinik ve Cerrahi Servis olarak üçe ayrıldı. Yoğun Bakım tarafından 30 (%6), Dahili Kliniklerinden 40 (%8) ve Cerrahi Servislerden ise 27 (%5.4) konsültasyon istendi. Dahili Kliniklerden ise en sık konsültasyon isteyen klinik 20 hasta (%4) ile Genel Dahiliye kliniği, Cerrahi Servislerden en sık konsültasyon isteyen klinik ise 15 hasta (%3.72) ile Genel Cerrahi kliniği idi (Tablo 1).

Acil Servis' den konsültasyon istenme sebepleri içinde en sık boğaz ağrısı 90 hasta (%22.33) ve kulak ağrısı 70 hasta (%17.36) ile karşımıza çıktı. Acil Servis' den istenilen konsültasyonların gerekçeleri Tablo 2' de verilmiştir.

Yataklı Servis konsültasyonları Yoğun Bakımlar, Dahili Klinik ve Cerrahi Servisler olarak üç alt grupta toplandı. Yataklı Servislerden konsültasyon istenme sebepleri içinde en sık trakeotomi açılması (28 hasta- %28.86) ve preoperatif (20 hasta- %20.61) değerlendirme isteği saptandı. Trafik kazaları, baş dönmesi ve epistaksis diğer sık görülen konsültasyon istenme gerekçeleri olarak izlendi (Tablo 3).

Konsültasyon istenen olgularda tespit edilen semptomlar sıklık sırasına göre; boğaz ağrısı (%60.34), kulak ağrısı (%50.22), kulak akıntısı (%36.14), burun kanaması (%23.12), ateş (%13.3), öksürük (%10.16), nistagmus (%6.4), yutma güçlüğü (%3.7), solunum sıkıntısı (%2.1) şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 4). Olguların bir kısmında birden fazla semptom tespit edilirken, bir kısmında ise çok önemli bir semptom tespit edilememiştir.

K.B.B. Hastalıkları konsültasyonları sonucunda: 230 hastaya K.B.B. Hastalıkları poliklinik kontrolü (%46) önerilmiştir. Patoloji saptanmayan 85 hasta (%17), diğer branş

konsültasyonu önerilen 50 hasta (%10), acil operasyon önerilen 25 hasta (%5), elektif operasyon önerilen 45 hasta (%9), ileri tetkik istenen 25 hasta (%5), hastaneye yatırılan 15 hasta (%3), sevk edilen 5 hasta (%1) ve ameliyathane şartlarında lokal anestezi ile müdahale yapılan 20 hasta (%4) mevcuttu (Tablo 5).

K.B.B. Hastalıkları kliniği olarak değerlendirilen tüm bu olgular içerisinde hastaların %5' i acil olarak opere edilmiştir. Opere edilen hastaların %4' lük kesimi lokal anestezi altında, %1' i ise genel anestezi altında opere edilmiştir. Değerlendirilen hastaların %9' luk bir kısmına ise elektif operasyon önerilmiştir. Uygulanan cerrahi tedavî yöntemleri Tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 1. K.B.B' dan istenilen konsültasyonların kliniklere göre dağılımı

Kliniklere göre hasta dağılımı	n	%
Acil Servis	403	80.6
Yoğun Bakım	30	6
Dahili Klinikler	40	8
Cerrahi Servisler	27	5.4
Toplam	500	100

Tablo 2. Acil Servisten konsültasyon istenme gerekçeleri

Acil Servis'den İstenilen Konsültasyonlar	n	%
Boğaz ağrısı (Akut Tonsillit)	90	22.33
Peritonsiller Apse	10	2.48
Dış Kulak Hastalıkları (Otitis Eksterna)	15	3.72
Baş Dönmesi (Vertigo)	60	14.88
Ani işitme kaybı	5	1.24
Burunda Yabancı Cisim	20	4.96
Larinkste Yabancı Cisim	3	0.74
Burun Kanaması (Epistaksis)	60	14.88
Darp	8	1.98
Trafik Kazası	16	3.97
Derin Boyun Enfeksiyonu	7	1.73
Havayolu Obstrüksiyonu	3	0.74
Maksillofasyal Travma	6	1.48
Bulantı ve kusma	3	0.74
Larinks Travması	2	0.49
Koroziv madde içilmesi	1	0.24
Kesici Alet Yaralanması	3	0.74
Ateşli Silah Yaralanması	1	0.24
Toplam	403	100

Tablo 3. Yataklı Servislerden Konsültasyon İstenme Gerekçeleri

Yataklı Servislerden Konsültasyon İstenme Gerekçeleri	n	%
Trakeotomi Amaçlı	28	28.86
Epistaksis	7	7.21
Eksizyonel Biyopsi	3	3.09
Hemoptizi	5	5.15
İşitme Kaybı	3	3.09
Primeri Bilinmeyen Tümör	2	2.06
Preoperatif Değerlendirme	20	20.61
Postoperatif Boğaz Ağrısı	4	4.12
Postoperatif Ses Kısıklığı	2	2.06
Baş Dönmesi (Vertigo)	10	10.30
Trafik Kazası	12	12.37
Toplam	97	100

Tablo 4. Konsültasyon sonucunda saptanan semptomlar

Konsültasyon sonucunda saptanan semptomlar	%
Boğaz ağrısı	60.34
Kulak ağrısı	50.22
Kulak akıntısı	36.14
Burun kanaması	23.12
Ateş	13.3
Öksürük	10.16
Nistagmus	6.4
Yutma güçlüğü	3.7
Solunum Sıkıntısı	2.1

Tablo 5. Konsültasyon sonucunda verilen karar ve öneriler

Konsültasyon sonucunda verilen karar ve öneriler	n	%
K.B.B poliklinik kontrol	230	46
Patoloji saptanmayan hastalar	85	17
Diğer branş konsültasyonu istenen hastalar	50	10
Acil operasyon planlanan hastalar	25	5
Elektif operasyon planlanan hastalar	45	9
İleri tetkik istenen hastalar	25	5
Yatış önerilen hastalar	15	3
Sevk önerilen hastalar	5	1
Lokal anestezi altında girişim yapılan hastalar	20	4
Toplam	500	100

Tablo 6. Lokal ve genel anestezi altında yapılan cerrahi işlemler

Lokal Anestezi Altında Yapılan Ameliyatlar (Toplam Hasta)	20
• Nazal Fraktür Onarımı	10
• Yabancı Cisim Çıkarılması	4
• Kesi Sütürasyonu	3
• Trakeotomi Açılması (Acil)	1
• Peritonsiller Apse Boşaltılması	1
• Kulak Zarı Perforasyon Onarımı	1
Genel Anestezi Altında Yapılan Ameliyatlar (Toplam Hasta)	5
• Trakeotomi Açılması	1
• Nazal Fraktür Onarımı	1
• Postoperatif Kanama Kontrolü	1
• Yabancı Cisim Çıkarılması	2
Toplam	25

Tartışma

Konsültasyon istenirken seçici davranmak, konsültasyon öncesi gerekli fizik muayene, tetkikleri veya hastaya yapılması gereken öncelikli işlemleri yapmak, gereksiz konsültasyonlarla zaman kaybedilmesinin önlenmesinde ve maddi harcamaların azaltılmasında önemlidir. Preoperatif değerlendirmede dikkatli alınmış anamnez özellikle altta yatan hastalıkların varlığının saptanmasında önemli bir yere sahiptir. Detaylı fizik muayene ve laboratuvar incelemeler konsültasyon öncesi yapılması gereken çok önemli değerlendirmelerdir.

Günümüzde bilimsel alanda bilginin değişimi ve gelişimi ile birlikte uzmanlık alanlarının sayısı ve ilgi alanı artmıştır. Bu nedenle vakalara bütüncül yaklaşabilmek için ilgili uzmanların birlikte çalışması kaçınılmaz hale gelmiştir (5). Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'nün 24-30. maddelerinde ülkemizde konsültasyonun nasıl yapılması gerektiği vurgulanmıştır (6,7). Konsültasyon; bir hastanın ve hastalığının takibi ve/veya tedavisi konusunda, hastanın hastalığını ilgilendiren farklı bir uzmanlık dalındaki hekimden bilimsel yada teknik alanda yardım alması, tecrübelerinden faydalanması ve hekimlerin önerileri doğrultusunda hastanın izlemine verilen isimdir. Uzmanlaşmanın giderek arttığı günümüzde konsültasyon ve multidisipliner yaklaşım, hasta-hekim ilişkisi ve tedavi aşamasının gerekliliklerinden biri haline gelmiştir. Tanı ve tedavi bakımından nihai karara ulaşılması zor ve birden çok kliniği ilgilendiren komplike vakalarda, multidisipliner yaklaşım temel alınır. Bu amaçla konsültasyon hastasına gereken vaktin ayrılması ve gerektiğinde ortak vaka toplantılarının yapılması tıp eğitiminin bir parçasıdır (8).

Bu çalışmada da K.B.B. Hastalıkları kliniğinden en sık konsültasyonun Acil Servis kliniği tarafından istendiği görülmektedir. Çalışmanın yapıldığı hastanemizde Acil Servis kliniği bulunmaktadır ve tıpta uzmanlık eğitimi de vermektedir. Acil Servis kliniğinde yeterli sayıda uzman

sağlık personeli çalıştırması, bu servise gelen hastaların ayrıştırılmasında, gereksiz konsültasyonlarla zaman kaybedilmesinin önlenmesinde ve maddi harcamaların azaltılmasında önemlidir (9). Ancak travma olgularında yeterli ayırımın yapılamaması, herhangi bir patolojiyi gözden kaçırmaktan çekinen sağlık ekibinin, gerekli olmasa dahi travmayla ilgili tüm kliniklerden konsültasyon isteme yoluna gittiği görülmektedir. K.B.B. Hastalıkları kliniğinden istenilen konsültasyonların gerekliliğine baktığımızda hastaların 85' inde (%17) K.B.B. Hastalıkları kliniğini ilgilendiren herhangi bir patoloji saptanamamıştır.

Konsültasyonlar neticesinde acil olarak 5 hastaya (%1) cerrahi ameliyathanede genel anestezi ile müdahale yapılmış, 20 hastaya (%4) lokal anestezi altında küçük operasyonlar uygulanmıştır. 45 hastaya (%9) ise elektif olarak ilerleyen zamanlarda cerrahi girişim önerilmiştir. Konsültasyonlar sonucunda varılan nihai kararlar ve yapılan acil cerrahi sayısının azlığı göstermektedir ki; her türlü ileri tetkik ve tedavi olanağına rağmen K.B.B. Hastalıkları kliniğini ilgilendirmeyen birçok olguda konsültasyon istenilmektedir. Bu nedenle gerçekten konsültasyon gerekip gerekmediği şüphesi her zaman mevcuttur. Hastaların daha iyi analiz edilmesi, K.B.B. Hastalıkları ile ilgili hastalıklar hakkında bilgi sahibi olunması ve eğitim programları düzenlenmesi ile birlikte gereksiz konsültasyon sayısının azalacağını düşünmekteyiz.

K.B.B. Hastalıkları kliniğinden istenen konsültasyonlarla ilgili ulusal yada uluslararası literatürde tarafımızca bir çalışma bulunamamıştır. Genel Cerrahi kliniği tarafından yapılan retrospektif 221 hastalığın 6 aylık sürede izlendiği bir çalışmada sonuca ulaşılan hasta oranı %33 olarak saptanmış olup cerrahi müdahale gerektirmeyip poliklinik kontrolü önerilenler dahil edildiğinde %62 oranına ulaşılmıştır (10). Göğüs Cerrahisi kliniğince yapılan 2 yıllık bir süreçte 338 hastanın incelendiği bir çalışmada ise istenen konsültasyonların %51 oranı ile Acil Servisten istendiği ve bu konsültasyonların %42' sinde Göğüs Cerrahisi kliniğini ilgilendiren bir hastalığın tespit edilemediği ortaya konmuştur (11). Dermatoloji kliniğince yapılan 336 hastalığı içeren 5 aylık prospektif bir çalışmada ise farklı kliniklerden istenilen konsültasyonların neticesinde %88' ine lokal tedavi, %43' üne sistemik tedavi başlanırken %9.2' sine herhangi bir tedavi önerilmemiştir (12). Bizim çalışmamızda da sonuca bağlanan hasta oranının düşüklüğü konsültasyon konusunda seçici davranılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Sağlıktaki çeşitli uygulamalar sonucu hasta sayısı ve gereksiz acil başvurular artmıştır. K.B.B. Hastalıkları konsültasyonları hastanın tedavi şemasını belirlemede ve tedaviye yön vermede önemli bir paya sahiptir. K.B.B. Hastalıkları kliniğinden istenilen konsültasyonlarda gereksiz artış var mı? Yaptığımız değerlendirmeler sonucunda K.B.B. Hastalıkları konsültasyonlarının %17' lik kesiminde gereksiz konsültasyon istendiğini ve konsültasyonlar

sonucunda cerrahi yapılan olgu sayısının düşük olduğunu saptadık. Konsültasyon istenirken seçici davranmak, gereksiz zaman kaybını önlemek ve maddi kayıpların azaltılması açısından son derece önemlidir. Multidisipliner yaklaşımlar konusunda klinisyenlerin daha donanımlı eğitim alması bu sorunu çözecek ve böylece iki tarafın da iş yükü azalacaktır.

Kaynaklar

1. Smith DH. Ethics in the doctor-patient relationship. Crit Care Clin 1996; 12(1): 179-197
2. Öztürk Ö, Ünlü A, Bircan HA, Şahin Ü, Akkaya A. Göğüs hastalıkları konsültasyonu yapılan olguların değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fak Derg 2005; 12(1): 27-31.
3. Stolle JK, Mascha EJ, Kester L, Haney D. Randomized controlled of physician-directed versus respiratory therapy consult service-directed respiratory care to adult non-ICU inpatients. Am J Respir Crit Med 1998;158(4): 1068-1075.
4. Lie RK. The ethics of the physician-patient relationship. Ethical Perspectives 1997; 4(4): 263-270.
5. Türk Tabipler Birliği Etik Kurul Görüşleri. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1998; 2(1): 67-68.
6. Thomasma DC. The context as a moral rule in medical ethics. J Bioeth 1984; 5(1): 63-79.
7. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, Madde 24-30. Resmi Gazete, Tarih:19.02.1960 Sayı: 10436.
8. Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği. Resmi Gazete. Tarih: 11.05.2000 Sayı: 24046, Değişiklik: 24.03.2004 Sayı: 25412, Değişiklik:15.03.2007 Sayı: 26463
9. Egniew TR, Wilson HJ. Role modeling the doctor-patient relationship in the clinical curriculum. Family Medicine 2011; 43(2): 99-104.
10. Kahramanca Ş, Kaya O, Azılı C, Güzel H. Genel Cerrahi Konsültasyonlarının Hasta Tedavisini Yönlendirmedeki Rolü. Turkish Journal of Surgery 2013; 29(2): 20-24
11. Çobanoğlu U. Bir üniversite hastanesinde göğüs cerrahisi konsültasyonu yapılan olguların değerlendirilmesi. Tur Toraks Der 2009; 10(3): 117-121.
12. Çiçek D. Dermatoloji konsültasyonlarının değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2007; 12(3): 181-183.

Negatif basınçlı yara tedavisinin diyabetik ayak ülseri iyileşmesi üzerine etkileri: tek merkez deneyimi

The effects of negative pressure wound therapy on diabetic foot ulcer healing: single center experience

Ali Erdal Güneş¹ , Mehmet Ali Eren² , Tefik Sabuncu² 

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

² Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Diyabetik hastaların %15'inde hayatının bir döneminde diyabetik ayak ülseri (DAÜ) gelişmekte olup, bunların %3 kadarı alt ekstremité amputasyonu ile sonuçlanmaktadır. Negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) modern, invaziv olmayan bir yardımcı tedavi sistemidir. Bu çalışmanın amacı DAÜ olan hastalarımızda NBYT'nin kullanımı ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmak ve iyileşme üzerine olan etkilerini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod: DAÜ nedeniyle kliniğe yatan ve tedavisi sırasında NBYT kullanılan hastalar retrospektif olarak incelendi. NBYT öncesi ve sonrası yaranın durumu daha önce çekilen fotoğraflara bakılarak değerlendirildi. Yaraların iyileşme durumu iki farklı doktorun gözlemine dayanarak "tamamen iyileşti", "büyük oranda iyileşti", "kısmen iyileşti", "iyileşme olmadı" ve "kötüleşti" şeklinde sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 8'i kadın 5'i erkek olmak üzere 13 hasta dâhil edildi. Tüm hastalarımıza 6 seans NBYT uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 61,2±5,3 olup Wagner sınıfı beş hastada 2 iken, yedi hastada 3, bir hastada ise 4 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ünde kısmen iyileşme, %39'unda büyük oranda iyileşme, %8'inde ise iyileşme olmadı. NBYT ile birlikte C-reaktif protein ($\Delta\%:-88,9\pm70,3$) ($p<0.007$), sedimentasyon hızı ($\Delta\%:-40,7\pm13,4$) ($p<0.005$) ve beyaz kan hücrelerinde ($\Delta\%:-40,6\pm35,3$) ($p<0.007$) anlamlı şekilde azalma olmuştur.

Sonuç: Klinik tecrübelerimize göre seçilmiş hastalarda NBYT etkin kullanımı ile DAÜ ülselerinde kan akımının artışı sağlayarak, proinflatuar belirteçleri ve eksüdayı azaltarak iyileşme oranlarının artırabileceğini ve amputasyon oranlarının azalabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ayak, Negatif basınçlı yara tedavisi, Yara iyileşmesi

Abstract

Background: Diabetic foot ulcer (DFU) is developing in 15% of diabetic patients and 3% of them have lower extremity amputation. Negative pressure wound treatment (NPWT) is a modern, noninvasive adjunctive therapy system. The aim of this study is to share our experience with the use of NPWT in our patients with DFU and to emphasize its impact on healing.

Methods: Patients who were admitted to the clinic due to DFU and who used NPWT during their treatment were retrospectively reviewed. The status of the injury before and after NPWT was evaluated by looking at the photographs taken before. The recovery status of the wounds was classified as "complete improvement", "large improvement", "partial improvement", "no improvement" and "worsening" based on the observation of two different specialists.

Results: We enrolled 13 patients to our study, whom of 8 were female and 5 were male. All our patients were treated six NBYT sessions. The mean age of the patients was 61.2 ± 5.3 years and the Wagner class was 2 in five patients, 3 in seven patients and 4 in one patient. Fifty four % of the patients had partial improvement, 39% had a significant improvement, and 8% had no improvement. With NBYT, C-reactive protein ($\pm\%:-88,9 \pm 70,3$) ($p < 0.007$), sedimentation rate ($\pm\%:-40,7 \pm 13,4$) ($p < 0.005$) and white blood cells (hücr%: - 40.6 ± 35.3) ($p < 0.007$) levels was significantly reduced.

Conclusions: According to our clinical experience we believe that effective use of NPWT will increase blood flow in DFU ulcers and may improve recovery rates by reducing proinflammatory markers and exudates and reduce amputation rates in selected patients.

Keywords: Diabetic Foot, Negative pressure wound therapy, Wound healing

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Ali Erdal Güneş

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp
Anabilim Dalı

Osmanbey Kampüsü,

63300, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 414 344 5715

E-mail: aerdalg@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20/09/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Giriş

Diyabetik ayak ülserini (DAÜ) diyabetik hastalarda, genelde nöropati ve/veya periferik vasküler hastalığa sekonder olarak gelişen yaralar olarak tanımlanmaktadır (1). Diyabetik hastaların %15'inde hayatının bir döneminde DAÜ gelişmekte olup, bunların %3 kadarı alt ekstremite amputasyonu ile sonuçlanmaktadır (2). DAÜ oluşumunu önlemek en önemli tedbir olmasına rağmen, DAÜ oluşumundan sonra glisemik kontrolü sağlamak, enfeksiyonu tedavi etmek, iskemisi olanlarda revaskülarizasyonu sağlamak, ayağı yükten kurtarmak ve ileri lokal yara bakımı yapmak gerekmektedir (3). Uygun yara bakımına rağmen DAÜ'lerde 1 yıl sonunda iyileşme oranlarının %60'ın altında kaldığı bildirilmiştir (4).

Negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) modern, invaziv olmayan bir yardımcı tedavi sistemidir(5). Bu kapalı sistem, yara üzerini kaplayan bir yara örtüsüne bağlı spesifik pompa ile yara üzerinde negatif basınç oluşturarak yara akıntısını toplamayı amaçlar(6). İlk olarak Chariker ve ark. tarafından bulunmuş olup kutanöz fistüllerde drenaj sistemi olarak isimlendirilmiştir(7). NBYT'nin etki mekanizması mekanik ve biyolojik olarak ikiye ayrılır. Mekanik yararları arasında yara perfüzyonu artırmak, ödemi azaltmak ve yara yatağından enfekte nekrotik materyali çıkarmak olarak sayılabilir. Biyolojik yararları arasında hücre proliferasyonunu artırmak ve granülasyon dokusunun oluşturmak olarak sıralanabilir (8).NBYT, ülserler için standart tedaviye kıyasla daha düşük maliyet ve üstün sonuçlar elde eder(9).

Bu çalışmanın amacı DAÜ olan hastalarımızda NBYT'nin kullanımı ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmak ve iyileşme üzerine olan etkilerini vurgulamaktır.

Materyal ve Metot

DAÜ nedeniyle kliniğe yatan ve tedavisi sırasında NBYT kullanılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri kaydedildi. NBYT öncesi ve sonrası yaranın durumu daha önce çekilen fotoğraflara bakılarak değerlendirildi. Wagner sınıflamasına göre yaranın şiddeti saptandı (10)(Tablo 1). Hastaların toplam yatış süreleri ve taburcu olurken yara durumları kaydedildi. Yaraların iyileşme durumu iki farklı doktorun gözlemine dayanarak "tamamen iyileşti", "büyük oranda iyileşti", "kısmen iyileşti", "iyileşme olmadı" ve "kötüleştii" şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne DAÜ tedavisinin genel basamakları olan glikoz regülasyonu, antibiyoterapi ve yara bakımı tedavisi rutin olarak uygulandı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulunun 07.06.2018 tarihli ve 18/06/23 sayılı onamı alındı.

Veriler sayı(%) veya ortalama \pm SD şeklinde verildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi. İstatistik testleri

SPSS 20.0 versiyonu (IBM Inc.; SPSS Statisticsfor Windows, Version 20.0. Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tedavinin enfeksiyon parametreleri üzerine etkisini ölçebilmek için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 8'i kadın (%61,5) 5'i (%38,5) erkek olmak üzere 13 hasta dâhil edildi. Tüm hastalarımıza 6 seans NBYT uygulandı. Hastaların yaş ortalaması $61,2 \pm 5,3$ olup Wagner sınıfı beş hastada 2 iken (%39), yedi hastada 3 (%54), bir hastada ise 4 (%7) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %54'ünde kısmen iyileşme, %39'unda büyük oranda iyileşme, %8'inde ise iyileşme olmadı (Tablo 1). NBYT ile birlikte C-reaktif protein (CRP) ($\Delta\%: -88,9 \pm 70,3$) ($p < 0,007$), sedimentasyon hızı (ESR) ($\Delta\%: -40,7 \pm 13,4$) ($p < 0,005$) ve beyaz kan hücrelerinde (WBC) ($\Delta\%: -40,6 \pm 35,3$) ($p < 0,007$) anlamlı şekilde azalma olmuştur (Tablo 2 ve 3).

Hastaların 10'ünde hipertansiyon, 7'sinde geçirilmiş koroner anjiyoplasti veya by-pass, 1 hastada ise meme kanseri hikâyesi vardı. Çalışmaya alınan hastalardan tamamına cerrahi debidman, 2'sine minör ampütasyon, 8'ine NBYT sonrası devam tedavisi olarak intralezyonel epidermal growth factor uygulanmıştı.

Tablo 1. Diyabetik ayak Wagner sınıflaması (10).

Evre	Lezyon
Evre 0	Açık lezyon yok, deformite ve selülit olabilir
Evre 1	Yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon ve eklem kapsülüne ulaşan ülser
Evre 3	Osteomyelit ve apsenin eşlik ettiği derin ülser
Evre 4	Parmaklar veya ön ayağın gangreni
Evre 5	Tüm ayağı tutan yaygın gangren

Tablo 2. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Wagner	NBYT seans sayısı	Sonuç
1	Erkek	66	3	6	Kısmen iyileşme
2	Erkek	66	3	6	İyileşme olmadı
3	Kadın	58	3	6	Kısmen iyileşme
4	Erkek	57	2	6	Büyük oranda iyileşme
5	Kadın	55	2	6	Kısmen iyileşme
6	Kadın	64	3	6	Büyük oranda iyileşme
7	Kadın	71	2	6	Büyük oranda iyileşme
8	Erkek	59	3	6	Kısmen iyileşme
9	Kadın	69	2	6	Büyük oranda iyileşme
10	Kadın	54	2	6	Kısmen iyileşme
11	Kadın	56	4	6	Büyük oranda iyileşme
12	Kadın	60	3	6	Kısmen iyileşme
13	Erkek	61	3	6	Kısmen iyileşme

Tablo 3. NBYT sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki değişikliklerin analizi

Hasta no	WBC (tedavi öncesi)	WBC (tedavi sonrası)	Δ (%)	CRP (tedavi öncesi)	CRP (tedavi sonrası)	Δ (%)	ESR (tedavi öncesi)	ESR (tedavi sonrası)	Δ (%)
1	12,52	5,36		16,47	0,61		84	41	
2	8,14	14,2		2,68	14,4		57	63	
3	26,66	8,82		41,90	1,02		58	24	
4	14,97	12,05		6,15	0,84		53	38	
5	14,00	3,78		31,90	0,9		111	56	
6	13,37	10,97		9,01	1,47		67	72	
7	12,48	6,44		19,81	0,39		89	85	
8	18,09	11,45		10,96	2,12		70	42	
9	14,00	7,00		24,70	0,14		128	58	
10	9,11	8,43		7,10	0,04		91	27	
11	10,29	5,25		31,71	1,44		104	60	
12	12,70	4,49		8,35	0,28		86	108	
13	6,23	4,84		1,23	0,43		88	20	

- WBC: Beyaz kan hücresi sayısı
- CRP: C reaktif protein
- ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Tablo 4. NBYT sonrası hastaların CRP, WBC ve sedimantasyon değerlerindeki istatistiksel analizi

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Δ (%)	p
WBC	13,3±5,1	7,9±3,3	-%40.6±35,3	0.007
CRP	16,3±12,8	1,8±3,8	-%88.9±70,3	0.007
ESR	83,5±22,4	49,5±19,4	-%40.7±13,4	0.005

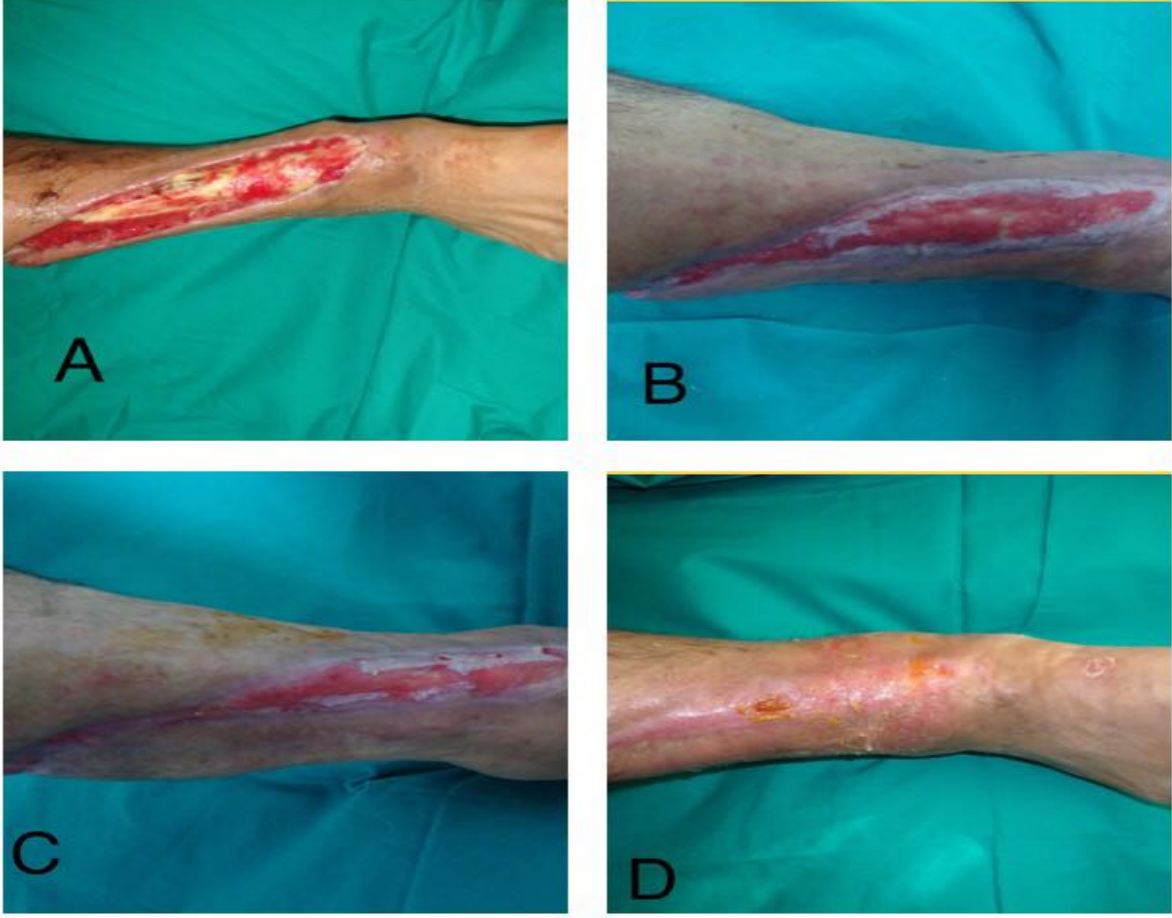
- P<0,05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir
- WBC: Beyaz kan hücresi sayısı
- CRP: C reaktif protein
- ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

Tartışma

DAÜ, diyabetin ciddi komplikasyonlarından biridir. DAÜ tedavisinin temel bileşenleri kan şekeri kontrolü, antibiyoterapi, yara pansumanı ve gerekli hastalarda debridman ve damar patolojilerini düzeltmeye yönelik işlemlerdir(11). Hiperbarik oksijen tedavisi, NBYT, aselüler biyolojik ürünler ve büyüme faktörleri gibi gelişmiş yardımcı yöntemler iyileşmeyen diyabetik yaralarda hastanın mobil olmasını sağlayıp yaşam kalitesini artırmaktadır (12).

NBYT kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli kriter seçilmiş hasta ve uygun yara bakımı prensipleridir. Osteomyelit varlığını ortaya çıkarmak için klinik ve radyolojik tetkikler yapmak gerekir (13). Öncelikle hastanın DAÜ olan ekstremitesinde beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla renkli doppler ultrasonografi görüntüleme yapılması gerekir. Sonrasında gerekli cerrahi debridman yapılarak yara NBYT tedavisi için uygun hale getirilmelidir. Uygulama yapılırken yara çevresindeki epitelize doku, yara çevresindeki damarsal yapılar ve

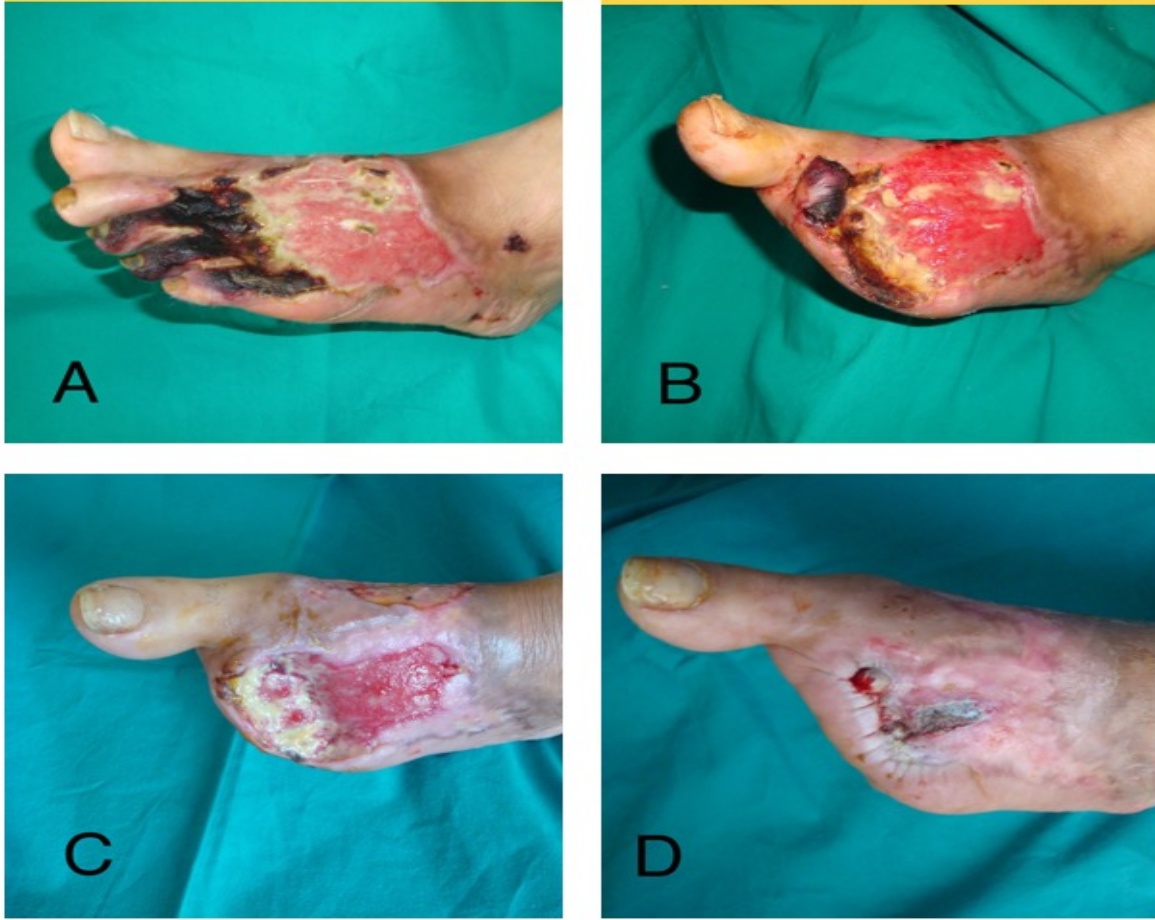
organların sünger ile teması kesinlikle engellenmelidir. Steril kapatılan sistem için basınç seçilirken akıntılı ve enfekte yaralarda devamlı vakum yöntemi seçilirken, kuru gangren olan yaralarda aralıklı vakum yöntemi seçilir. Vakum negatif basıncı seçilirken yarayı düşük basınçta test ettikten sonra eksi 100-120 mmHg basınç ile başlanıp diğer seanslarda yara değerlendirilmelidir. Farklı basınçlar uzman doktor tarafından denenebilir. En önemli tecrübelerimizden biri ise her NBYT seansı arasında debridman yapılarak tedavinin etkinliği artırılması gerektiğidir. Çünkü her NBYT sonrası nekrotik doku granüle dokudan ayrılarak debrimana uygun hale gelir. Granülasyon dokusu sünger ile teması artırılarak hızlı bir şekilde artması sağlanır. Hemoraji oluşmaması için debridman sonrası ertesi gün NBYT uygulanır. Tedavi planı sonrasında uygun yaralar flep veya greft cerrahisi yöntemleriyle hızla kapatılarak tekrar enfekte ve nekroze olması önlenir(14).



Şekil 1. 8 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları



Şekil 2. 11 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları



Şekil 3. 13 numaralı hastanın NBYT öncesi ve sonrası fotoğrafları

Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon granülasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşur (15). Bu adımlardan birinin eksik olması granülasyon dokusu oluşumunu engeller ve diyabetik ayak ülserleri olan hastalarda iyileşme sürecinin yavaşlaması veya durmasına sebep olur. NBYT bu noktada etki ederek yara çevresindeki ödemi azaltır, yara iyileşmesini azaltan metalloproteinazları ortamdan uzaklaştırarak anjiogenezin oluşumunu hızlandırır (16). NBYT'nin DAÜ'lerde granülasyon gelişim süresini kısalttığını, yara epitelizasyonunu hızlandırdığını ve amputasyonu sayısını azalttığını literatürde gösteren bir çok çalışma mevcuttur (17,18).

Lu ve ark. tarafından yapılmış çalışmada NBYT yarada fibroblast proliferasyonun artırarak TGF- β gen ekspresyonunu aktifleştirdiğini göstermiştir (19). Zhou ve ark. yaptığı çalışmada ise vasküler endotelial büyüme faktörü seviyelerini artırdığı ve bu etkisini ERK 1/2 geni up regülasyonu aracılığıyla gerçekleştirdiğini ifade etmiştir (20). Liuve ark. yaptığı deneysel çalışmada NBYT ile yara bölgesinde TNF- α seviyelerini azalttığı ve 4 günden kısa sürede tam kat deri oluşumunu desteklediğini göstermiştir (21). Çalışmamıza alınan hastaların %92'sinde NBYT sonrası iyileşme görülürken %8'inde iyileşme görülmemiştir. İyileşme

görülenlerin %58'i kısmen iyileşme olarak sınıflandırılırken, %42'si büyük oranda iyileşme olarak sınıflandırılmıştır.

NBYT yara iyileşmesinde etkin bir tedavisi olması yanında maliyet etkin bir tedavi yöntemidir. Philbeck ve ark. yaptığı çalışmada NBYT tedavisini konvansiyonel tedavi yöntemleri ile karşılaştırmıştır. Konvansiyonel tedavi ile takip edilen yaralar 247 günde iyileşirken maliyeti 23465 Amerikan doları olmuştur. NBYT tedavisi ile takip edilen yaralar 97 günde iyileşirken maliyeti 14546 Amerikan doları olmuştur (22). NBYT tedavisinde her bir yara örtüsü tek başına maliyetli görünebilir. Fakat her bir örtü 3 gün kullanılabilir ve iyileşme hızını artırdığı için konvansiyonel tedavilere göre daha ekonomiktir. NBYT tedavisi ile hasta şikâyetleri azaldığından daha az analjezik ve antibiyotik kullanımını sağlar ve böylece yaşam kalitesine pozitif etki etmektedir. Hastane yatış süresini azalttığı gibi insan gücünden de tasarruf sağlar (23). Çalışmamızda olgu sayımız az olduğundan dolayı maliyet ve süre hesabı yapılamamıştır.

Sunduğumuz çalışmada NBYT'ye akut cevabın değerlendirilmesinde CRP, ESR ve WBC parametrelerine bakılmıştır. Diyabetik ayak değerlendirme basamaklarından labo-

Güneş ve ark.

ratuvar prosedürlerinde, tam kan sayımı, CRP ve ESR değerlerine ihtiyaç vardır (24). WBC akut kemik infeksiyonlarında yükselirken CRP ve ESR non-spesifik akut infeksiyonu göstermektedir(25,26).

Sonuç

Klinik tecrübelerimize göre seçilmiş hastalarda NBYT etkin kullanımı ile DAÜ olgularında kan akımının artışı sağlayarak, proinflatuar markerleri ve eksüdayı azaltarak iyileşme oranlarının artırabileceğini düşünüyoruz. DAÜ iyileşmesinde NBYT etkisini anlamak ve yeni stratejilerin geliştirilebilmesi için daha büyük hasta popülasyonu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.






Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Lavery LA, Davis KE, Berriman SJ, Braun L, Nichols A, Kim PJ, et al. WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen.* 2016 Jan;24(1):112-26.
- Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005 Nov 12;366(9498):1719-24.
- Hutchinson A, McIntosh A, Feder G, Home PD, Young R. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and Management of Foot Problems. London, England: Royal College of General Practitioners; 2000.
- R.J. Hinchliffe, G. Andros, J. Apelqvist, K. Bakker, S. Friederichs, J. Lammer, et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:179-217.
- Söylemez MS, Özkan K, Kılıç B, Erinc S. Intermittent negative pressure wound therapy with instillation for the treatment of persistent periprosthetic hip infections: a report of two cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:161-6.
- Mouës CM, van den Bemd GJCM, Heule F, Hovius SER. Comparing conventional gauze therapy to vacuum-assisted closure wound therapy: A prospective randomised trial. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2007 Jun 1;60(6):672-81.
- Chariker ME, Jeter KF, Tintle TE BJ. Effective management of incisional and cutaneous fistulae with closed suction wound drainage. Vol. 34, *Contemporary Surgery.* 1989.
- Gupta S. The impact of evolving V.A.C® Therapy technology on outcomes in wound care. *Prologue. Int Wound J.* 2012 Aug;9:iii-vii.
- Soares MO, Dumville JC, Ashby RL, Iglesias CP, Bojke L, Adderley U, et al. Methods to assess cost-effectiveness and value of further research when data are sparse: negative-pressure wound therapy for severe pressure ulcers. *Med Decis Making.* 2013 Apr 27;33(3):415-36.
- Wagner FW Jr. Ankle fusion for degenerative arthritis secondary to the collagen diseases. *Foot Ankle.* 1982 Jul-Aug;3(1):24-31.
- Karam RA, Rezk NA, Abdel Rahman TM, Al Saeed M. Effect of negative pressure wound therapy on molecular markers in diabetic foot ulcers. *Gene.* 2018 Aug 15;667:56-61.
- Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World J Diabetes.* 2015;6(1):37-53.
- Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot. *Endocrine.* 2012 Jun;41(3):384-97.
- Özkayın N, Erdem M, Tiftikcioğlu YÖ. Negatif basınçlı yaratedavisi ve ortopedi pratiğinde kullanımı. *TOTBID Derg.* 2017;16(3):203-8.
- Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(2):199e-207e.
- DeFranzo AJ, Argenta LC, Marks MW, Molnar JA, David LR, Webb LX et al. The use of the vacuum-assisted closure therapy for treatment of lower-extremity wound with exposed bone. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:1184-1191.
- Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2008; 31(4): 631-636.
- Frykberg RG, Williams DV. Negative-pressure wound therapy and diabetic foot amputations. *J Am Podiatr Assoc.* 2007; 97(5): 351-359.
- Lu F, Ogawa R, Nguyen DT, Chen B, Guo D, Helm DL, et al. Micro deformation of three-dimensional cultured fibroblasts induces gene expression and morphological changes. *Ann Plast Surg.* 2011; 66: 296-300.
- Zhou M, Yu A, Wu G, Xia C, Hu X, Qi B. Role of different negative pressure values in the process of infected wounds healing treated by vacuum-assisted closure: an experimental study. *Int Wound J.* 2012; 29: 1742-8.
- Liu, D; Zhang, L; Li, T; Wang, G; Du, H; Hou, H; Han, L; Tang, P, Negative-Pressure Wound Therapy Enhances Local Inflammatory Responses in Acute Infected Soft-Tissue Wound. *Cell Biochemistry & Biophysics.* Sep2014, Vol. 70 Issue 1, p539-547. 9p.
- Philbeck TE Jr, Whittington KT, Millsap MH, Briones RB, Wight DG. The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients. *Ostomy Wound Manage.* 1999 Nov;45(11):41-50.
- Vaidhya N, Panchal A, Anchal MM. A New Cost-effective Method of NPWT in Diabetic Foot Wound. *Indian J Surg.* 2015 Dec;77(Suppl 2):525-9.
- Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. *Int Wound J.* 2004 Jun;1(2):123-32. Review
- Armstrong DG, Lavery LA, Sariaya M, Ashry H. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg.* 1996 Jul-Aug;35(4):280-3.
- Eichenholz SN. In *Charcot Joints*, pp 1-20, Charles C. Thomas, Springfield, 1966.

The effect of lung ventilation on total oxidative condition, total antioxidant capacity and oxidative stress index during cardiopulmonary bypass

Kardiyopulmoner baypas sırasında akciğer ventilasyonunun total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi

Mahmut Padak¹ , Mustafa Göz² , Reşat Dikme¹ , Mehmet Salih Aydın² , İsmail Koyuncu³ , Ömer Göç⁴ 

¹ Harran University, Health Services Vocational School, Sanlıurfa, Turkey

² Harran University, Medicine Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Sanlıurfa, Turkey

³ Harran University, Medicine Faculty, Department of biochemistry, Sanlıurfa, Turkey

⁴ Harran University, Vocational School of Health Services, Biomedical Device Technologies, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the necessity of lung ventilation during cardiopulmonary bypass by comparing the preoperative and postoperative TAS, TOS, OSI values of the patients who were ventilated with 10% volume during cardiopulmonary bypass and without ventilasyon.

Methods: Totally 30 patients (14 M+ 16 F) that had cardiopulmonary bypass surgery in Thoracic and Cardiovascular Surgery Department for various reasons, were chosen. The patients were separated into 2 groups (as pulmonary respiration was stopped completely and pulmonary respiration was started by 10% cc volume). Before cardiopulmonary bypass working group was formed among patients separated into 2 groups by taking totally 4 tubes of blood before cardiopulmonary bypass, at pump inlet, pump outlet and after operation. After eluting taken blood in centrifuge, they were kept at -80 °C. Then TAS, TOS and OSI were studied by using Erel method.

Results: Patients were divided into two groups before the cardiopulmonary bypass, at the time of entry to the pump, during the exit from the pump and postoperatively. There was no significant difference between the patients who were ventilated with 10% and non-ventilated patients with TAS values (1.0945 ± 0.25 vs. 1.1514 ± 0.24, p> 0.05). However, in patients who were ventilated at 10%, the value of TOS (15.38 ± 6.10 vs. 25.73 ± 9.25 p <0.05) and OSI value 1.4827 ± 0.67 etc. 2.993 ± 0.85, p <0.05).

Conclusions: In patients who were ventilated at 10% during CPB, TOS and OSI values were significantly lower than non-ventilated patients. This situation shows us that the oxidative stress parameters in the patients who were ventilated 10% during CPB decreased.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, Antioxidants, Oxidative stress.

Öz.

Amaç: Bu çalışmadaki amaç kardiyopulmoner baypas sırasında %10 völüm ile ventile edilen hastalar ile ventilasyon yapılmadan ameliyat edilen hastaların preop ve postop TAS, TOS, OSI değerlerini karşılaştırarak akciğer ventilasyonunun kardiyopulmoner baypas sırasında gerekliliğini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Göğüs Kalp Damar Cerrahisi bölümünde çeşitli sebeplerden dolayı kardiyopulmoner baypas cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 (14 E + 16 K) hasta seçildi. Hastalar 2 gruba (akciğer ventilasyonu tamamen durdurulan grup ve akciğer %10 cc volum ile çalıştırılan grup) ayrıldı. İki gruba ayrılan hastalardan kardiyopulmoner baypas öncesinde, pompaya giriş sırasında, pompadan çıkış sırasında ve ameliyat sonrası olmak üzere toplam 4 jelsiz tüpe kan alınarak bir çalışma grubu oluşturuldu. Alınan kanlar santrifüjde ayrıştırıldıktan sonra plazmaları -80 °C'de saklanarak numunelerin çalışma gününde Erel yöntemiyle total oksidatif stress, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeks çalışıldı.

Bulgular: İki gruba ayrılan hastalardan kardiyopulmoner baypas öncesinde, pompaya giriş sırasında, pompadan çıkış sırasında ve ameliyat sonrası olmak üzere toplam 4 farklı zamanda kan alındı. %10 ventile edilen hastalar ile ventile edilmeyen hastalar arasında TAS değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (1,0945±0,25 vs. 1,1514±0,24, p>0.05). Ancak %10 ventile edilen hastalarda, TOS değeri (15,38±6,10 vs. 25,73±9,25 p<0.05) ve OSI değeri 1,4827±0,67 vs. 2,2993±0,85, p<0.05) anlamlı olarak düşük idi.

Sonuç: KPB sırasında %10 ventile edilen hastalarda, ventile edilmeyen hastalara göre TOS ve OSI değerleri anlamlı olarak daha düşüktür. Bu durum bize KPB sırasında %10 ventile edilen hastalardaki oksidatif stres parametrelerinin azaldığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner baypas, Antioksidanlar, Oksidatif stres

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mahmut PADAK

Harran Üniversitesi Yenişehir
Kampüsü SHMYO, 63300, Halilliye,
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (543) 525 85 63

E-mail: mpadak@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 16/07/2018

Kabul tarihi / Accepted: 31/01/2019

Harran Üniversitesi/ Şanlıurfa'da
"1ST INTERNATIONAL
CONGRESS ON CANCER AND
ION CHANNELS" kongresinde
22.09.2017 tarihinde poster
olarak sunulmuştur.

Introduction

In the past in order to provide gas exchange extracorporeally Disc Oxygenerators were used however since they made more blood damage, lately Bubble Oxygenerators that works with a principle of mixing gas bubbles to blood stream was used. Today, however, Membrane Oxygenerators in which blood and fresh gas stream are separated from each other by filters having 0,2 μ luk pores, are widely used (1,2).

Besides great advantages of Cardiopulmonary bypass, there are also many side effects on many organs such as respiratory, circulatory due to preoperative and nonphysiological processes. Disruption of erythrocytes, disorders in coagulation, serious negativensses on kidney functions and lungs are among these side effects. These side effects are effective on postoperative morbidity and mortality (3,4). The most important postoperative complication after cardiac surgeries is inhibition in gas Exchange due to pulmonary disfunction. Many factors affect decrease of postoperative pulmonary functions. These are preoperative factors, median sternotomy, suffocate lungs with periods, blood transfusion, opening of pleura and excretion of internal mammarian artery (IMA).

In CPB the integrity and mechanism of thoracic wall disorders due to surgical incision. The thickness of respiratory membranes are 6 micron. As pumping period extends, the possibility of lung disorder that may occur in pulmonary functions increases. The lungs are also activated via alternatively by contact of blood with extracorporeal cycles (C3a, C5a) or via classically by protamine antagonization (C4a, C3a) and with endotoxine oscillation to circulation it is exposed to inflammatory responses in blood by stimulating both classical and alternative ways. Complement activation of C3a and C5a causes activation of leucocytes (5,6,7). After cardiac surgery atelectasis and collapsed lung are some of the common situations. During CPB the heart is motionless on left lower lobe of lung. As pleural space is opened, the lung is compressed with entering of blood and fluid. In patients having Coronary revascularization laft pleural space can be entered with LIMA dissection. With these factors after CPB left lower lobe atelectasis of 60 – 70 % can be seen (8). It was reported that icy water used during Cardiopulmonary Bypass (CPB) to provide topical hypothermia to myocard causes hemidiaphragm elevation due to hypothermic phrenic nerve injury, as a result this situation causes atelectasis (9,10).

The lungs are under extreme risk during extracorporeal circulation due to activation of blood compounds. These risks can be capillar leak syndrome or acute respiratory insufficiency and can develop as a result of a situation generating from the functions of extracorporeal circulation with metabolic functions of bypass (11).

During cardiopulmonary bypass respiration is completely stopped and ventilation is started as cardiopulmonary bypass is ended. The aim in this study is to research the necessity of lung ventilation during bypass by starting respiration of a group of patients with 10% volume and the other group stopping respiration totally as well as by examining Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI= TOS/TAS) values in pre-op and after bypass.

Materials and Methods

Totally 30 patients (14 M+ 16 F) that had cardiopulmonary bypass surgery in Thoracic and Cardiovascular Surgery Department for various reasons, were chosen. The patients were seperated into 2 groups (as pulmonary respiration was stopped completely and pulmonary respiration was started by 10% cc volume). Before cardiopulmonary bypass working group was formed among patients seperated into 2 groups by taking totally 4 tubes of blood before cardiopulmonary bypass, at pump inlet, pump outlet and after operation. Approval of the Ethics Committee of Clinical Investigations for the study was approved with the decision no 12/03/33 on 18.05.2012. All patients were informed about the treatment to be applied in accordance with the Helsinki Declaration and the informed consent form was obtained from the patients.

Adult patients apart from age below 18, ones having cronical kidney failure, tuberculosis endocarditis malign disease and pregnant that will be taken to open heart surgery, were taken to study. Standart anesthesia protocole, venous and coronary sinus blood were taken. In the patients taken to study operations after sternotomy following aortic and venous cannulation at 28-32 °C cardiopulmonary bypass and under cross clamp operations were completed. The first blood samples were taken from patients without having any intervention. The second samples were taken at pump inlet, the third samples at pump outlet and the four samples were taken just after sternum was closed. The obtained heparin containing blood samples were centrifuged at 4000 rpm and were kept at -80 °C in Medical Faculty Biochemistry Lab. Then Total oxidative stress, Total antioxidant capacity and oxidative stress index were studied by using Erel method (12,13). This study was done on 30 patients that were applied elective open heart surgery (coronary artery grafting, cover replacement- repair) by using CPB. Clinical Researches Ethics Committee Approval was taken for this study. All the patients were informed about treatment suitable to Helsinki Decleration and informed consent form were taken from patients as well.

Patients needing urgent surgical treatment, before

operation having blood creatine value >1.3 mg/dl, hematocrit value <%30, ejection fraction ≤%35, patients unable to apply extracorporeal circulation, patients having multi operations, ones having applied synchronous noncardiac surgical operations, patients having high CRP and WBC values before operation, were excluded. All the patients were applied median sternotomy. Following systematic heparinization (300 IU/kg, Roche Pharmaceutical, Mannheim, Germany) arterial from aort, from right atrium with venous cannulation CPB was applied. Activated clotting time was kept over 480 seconds. In all patients standart CPB, surgical and perfusion technics were used. Surgical operations were done at 28°-32 °C.

The age average of participant patients was calculated as 60,83. TAS value was calculated as μmol Trolox Eq/L olarak, TOS value as μmol H2O2 Eq/L and OSI value was calculated as TOS (μmol H2O2 Eq/L)/TAS (μmol Trolox Eq/L).

Statistical Analysis

Statistical analysis SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) 16.0 version statistical software programme was used. p<0.05 values were accepted significant. Datas of patients were given as average ± standart deviation. The comparison between two groups were done by Student's t-test. For evaluation of comorbidity distribution in all groups Chi-square test was used. In order to evaluate significancy of differences between values, two way variance analysis was done.

Results

There was no significant difference between the patients who were ventilated with 10% and non-ventilated patients with TAS values (1.0945 ± 0.25 vs. 1.1514 ± 0.24, p> 0.05). However, in patients who were ventilated at 10%, the value of TOS (15.38 ± 6.10 vs. 25.73 ± 9.25 p <0.05) and OSI value 1.4827 ± 0.67 etc. 2.993 ± 0.85, p <0.05).

The first blood samples were taken from patients without having any intervention, the second samples were taken at pump inlet, the third samples at pump outlet and the four samples were taken just after sternum was closed. In the patients in working group that were ventilated with %10 volume, TAS value was found as 1,0945±0,25, TOS value as 15,38±6,10 and OSI value was found as 1,4827±0,67. In unventilated patients TAS value was found as 1,1514±0,24, TOS value as 25,73±9,25 and OSI value was found as 2,2993±0,85. As a result of statistical evaluations TOS and OSI values were found as p<0,05 and this was accepted as significant. TAS, TOS and OSI averages regarding patient groups were given in Table 1. %10 TAS change in ventilated and unventilated patients was presented in Figure 1, TOS change was presented in Figure 2 and OSI change was presented in Figure 3.

Table 1. The oxidative stress index averages of 10% ventilated and non-ventilated patient groups.

	TAS μmol Trolox Eq/L	TOS μmol H2O2 Eq/L	OSI μmol H2O2 Eq/L / μmol Trolox Eq/L
10% ventilation	1,0945±0,25	15,38±6,10	1,4827±0,67
Non- ventilated	1,1514±0,24	25,73±9,25	2,2993±0,85
p-value	p>0,05	p<0,05	p<0,05

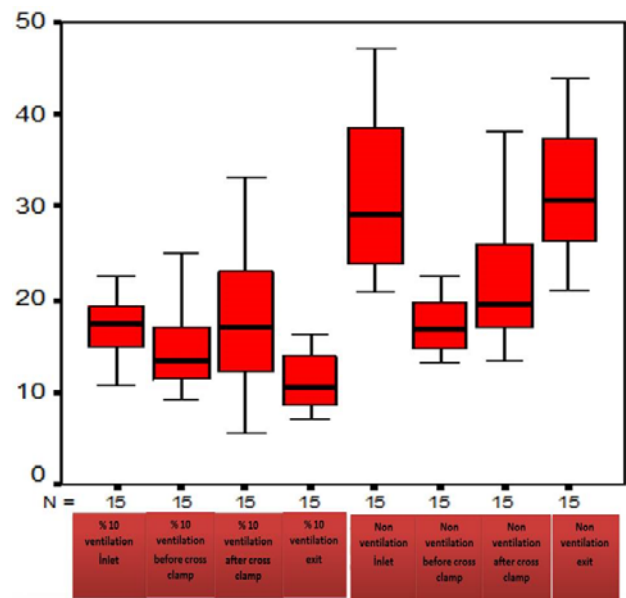


Figure 1. TOS change in 10% ventilated and non-ventilated patients.

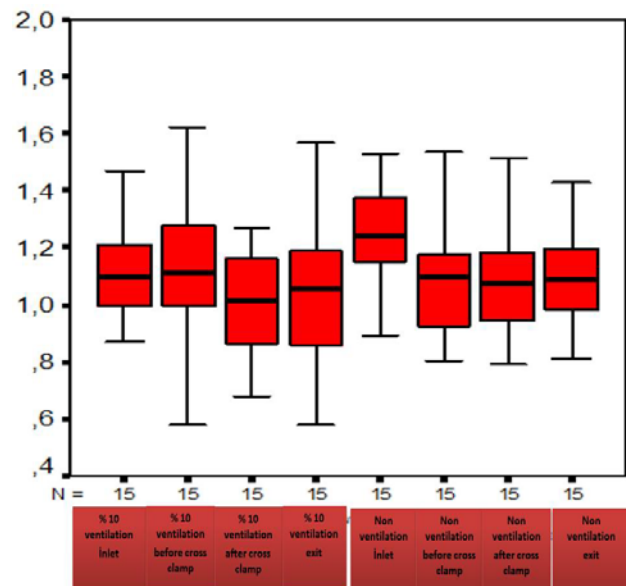


Figure 2. TAS change in 10% ventilated and non-ventilated

patients.

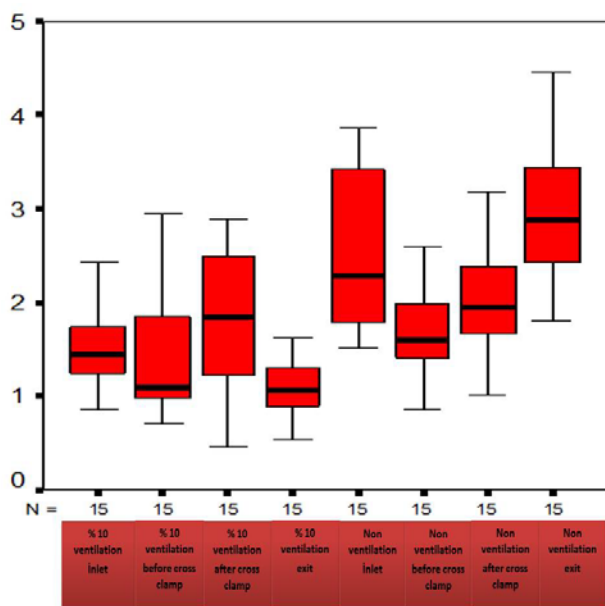


Figure 3. OSI change in 10% ventilated and non-ventilated patients.

Discussion

Today the mortality rate due to cardiac diseases places in the first rank among all mortality reasons. The age of the heart patients is even lower and surgical treatment of most of these patients is performed by cardiopulmonary bypass (CPB). CPB has an important place in cardiac surgery application. These surgical applications can be done by means of Heart and Lung Machine (HLM) that provides heart and respiratory functions temporarily. Although HLM does not give clinical finding in all the patients, it causes morbidity at cellular and molecular level (14). CPB is a system that pumping function of heart and gas exchange function of lungs are connected to venous and arterial vein system of patient temporarily with a pump and an oxigenerator. Heart and Lung Machine should perform the duty of lungs for gas exchange as well as the duty of heart for blood circulation.

In this system that is also named as Extracorporeal Circulation, the blood gathered in venous reservoir via two cannulas placed on superior vena cava and inferior vena cava or via single cannula placed on right atrium, is directed to oxigenerator via pump head and from there it is given back to patient with an arterial cannula placed on aorta by filtering and changing the heat of blood via heating and cooling. Accordingly venous blood gathers around CPB without entering heart and from there is sent back to larger artery by taking out carbondioxide and adding oxygen via oxigenerator.

Although the reliability of CPB technology has increased considerably from its first usage up today, postoperative pulmonary complications still come out as an important

problem (15). Some of the studies showing the existence of pulmonary damage during CPB indicate that leucocyte filtration decreases extracellular pulmonary fluid, decreases pulmonary vascular resistance (PVR) compared to control group (8) and reduces postoperative oxygen requirement (8-9). Bando et. al in their histological examination of lungs after CPB, they found that there are intravascular leucocyte aggregation, perivascular hemorrhage and focal alveole damage; there is not any or at minimal level in leucocyte filtration applied patients (16). Kirklin et. al reported pulmonary complication rate after CPB as 30% however they used non specific methods such as tracheal secretion measuring in their studies (17). As Hammermaister et. al reported the rate of patients applied ventilation more than 48 hours after CPB for more than 8000 patient group as 8% (18), Taggart et. al in their study done in 129 patients reported this rate as 7 patients or 5% (19).

John and Ervin (20) in their study during CPB they ventilated 12 patients with 5 ml kg⁻¹ tidal volume whereas 11 patients did their respiration. As working group was examined, they reported that they found extubation period statistically significantly short and continuous ventilation has a positive effect on pulmonary functions during CPB. It has been shown that pulmonary dysfunction after cardiac surgery may decrease with mechanical ventilator strategies applied during CPB (21-23).

During cardiopulmonary bypass myocardium cannot be perfused in a specific period and accordingly myocardium is exposed to global ischemic damage. The reason of this damage in myocardium is generally free oxygen radicals occurred during reperfusion and oxidative stress. As a result of our study when two groups are compared, there does not occur a significant difference in TAS value, there comes out a significant result in terms of TOS and OSI values. During CPB TOS and OSI values of unventilated patients were found significantly high compared to 10% ventilated patients. This situation shows us that during CPB oxidative stress parameters reduces in 10% ventilated patients.

Lung dysfunction after open heart surgery is an important problem that extends the duration of stay in extubation and intensive care unit (24,25). Failed extubation and reintubation increase the duration of mechanical ventilation, intensive care stay and discharge time, morbidity and mortality (26,27). In a study conducted by Gilbert and colleagues (28) in 18 patients, CPAP was administered to 9 patients during CPB, 9 patients were left on atmosphere, and CPR was not positively positive on compliance since measurements were made after sternotomy. Patients taken 10% lung ventilation are seen to have positive effects on oxidative stress and this situation made a positive effect on intubate period in intensive care during postoperative period, stability of

respiratory functions in a short term and accordingly staying in intensive care unit.

As a result of our study when two groups are compared, there does not occur a significant difference in TAS value, there comes out a significant result in terms of TOS and OSI values. During CPB TOS and OSI values of unventilated patients were found significantly high compared to 10% ventilated patients. This situation shows us that during CPB oxidative stress parameters reduces in 10% ventilated patients.



Patients taken 10% lung ventilation are seen to have positive effects on oxidative stress and this situation made a positive effect on intubate period in intensive care during postoperative period, stability of respiratory functions in a short term and accordingly staying in intensive care unit.

References

- Kesteven P.J.L. Hemostatic Changes During Cardiopulmonary Bypass. *Perfusion*, 1990;5 (supple):9-19.
- Gibbon JH, Jr. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch.Surg.* 1937; 34:1105-6
- Phang PT, Keough KM. Inhibition of pulmonary surfactant by plasma from normal adults and from patients having cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(2):248-51.
- Cruz EM, Ivy D, Jagers J. *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care.* Volume I.p. 2014: 857-879.
- Yuh DD, Vricella LA, Yang S, Doty JR. *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery*, 2nd Edition, 2014;15(3):973-983.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97(1):215-52. Review.
- Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 ;21(2):232-44. Review.
- Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(3):425-38. Review.
- Sladen RN, Jenkins LC. Intermittent mandatory ventilation and controlled mechanical ventilation without positive end-expiratory pressure following cardio-pulmonary bypass. *Can Anaesth Soc J.* 1978;25(3):166-72.
- Wilcox P, Baile EM, Hards J, Müller NL, Dunn L, Pardy RL, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest.* 1988;93(4):693-8.
- Curtis JJ, Nawarawong W, Walls JT, Schmaltz RA, Boley T, Madsen R, et al. Elevated hemidiaphragm after cardiac operations: incidence, prognosis, and relationship to the use of topical ice slush. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(6):764-8.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec;38(12):1103-11. Epub 2005- 7.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37(4):277-85.
- Smith EE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(2):225-33.
- Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med.* 1981;26:304(9):497-503.
- Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winkelstein JA, Hutchins GM, et al. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(5):873-7.
- Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(6):845-57.
- Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, Grover FL. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation.* 1990 Nov;82(5 Suppl):IV380-9. Erratum in: *Circulation* 1991;84(1):446.
- Taggart DP, el-Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(5):1123-8.
- John LC, Ervine IM. A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(1):14-7. Epub 2007 Oct 12.
- Wall MH, Royster RL. Pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass: should we ventilate the lungs on pump? *Crit Care Med.* 2000;28(5):1658-60.
- Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999;82(1):8-13.
- Carvalho EM, Gabriel EA, Salerno TA. Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008;16(6):503-7. Review.
- Imanipour M, Bassampoor SS, Nikbakht Nasrabadi A. Intraoperative variables associated with extubation time in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Jpn J Nurs Sci.* 2008;5(1):23-30. doi: 10.1111/j.1742-7924.2008.00093.x.
- Reyes A, Vega G, Blancas R, Morató B, Moreno JL, Torrecilla C, et al. Conventional extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chest.* 1997;112(1):193-201.
- Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186-92.
- Nicholson DJ, Kowalski SE, Hamilton GA, Meyers MP, Serrette C, Duke PC. Postoperative pulmonary function in coronary artery bypass graft surgery patients undergoing early tracheal extubation: a comparison between short-term mechanical ventilation and early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):27-31.
- Gilbert TB, Barnas GM, Sequeira AJ. Impact of pleurotomy, continuous positive airway pressure, and fluid balance during cardiopulmonary bypass on lung mechanics and oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(7):844-9.

Ailesel Parrot Hastalığı Salgını; Olgu sunumu

Outbreak of Familial Parrot Disease; Case report

Tahsin Karaaslan¹ , Cumali Karatoprak¹ , Esra Karaaslan² 

¹ Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey

² Medipol University, Faculty of Medicine, Chest Deases Clinic, İstanbul, Turkey

Öz.

Psittakoz, *Chlamydia psittaci*'nin (*C. Psittaci*) neden olduğu bir enfeksiyöz hastalıktır. Papağanlar, kuşlar, güvercinler ve kümes hayvanlarında enfeksiyona yol açar. Etken sıklıkla enfekte kuşların sekresyonları, dokuları ve tüyleriyle bulaşır. Bulaş yolu sıklıkla inhalasyon yoluyla olmakla beraber nadiren de direkt temas sonucu da bulaşabilir. İnsanlarda özellikle kuş besleyenlerde mortal olabilen atipik pnömoniye yol açar. Psittakoz genelde her iki akciğerde heterojen infiltrasyonlarla seyrederken çok nadiren lobar infiltrasyonla seyredebilir. Nadir görülmesi ve iyi bir anamnez alınmadığında kolaylıkla atlanması nedeni ile tanı ve tedavide gecikmelere neden olmaktadır. Bir hafta içinde aynı aileden benzer semptomlar gelişen ve psittakoz tanısı konulan iki olgu sunduk.

Anahtar kelimeler: Atipik pnömoni, Parrot hastalığı, Rabdomiyoliz

Abstract

Psittakoz is caused by *C. psittaci*. It causes infection in parrots, birds, pigeons and poultry. It is often transmitted by secretions, tissues and hair of infected birds. The route of transmission is often by inhalation but rarely by direct contact. It leads to atypical pneumonia, which can be mortal in humans, especially in bird sitters. Psittacosis is usually seen in both lungs with heterogeneous infiltrations and very rarely, lobular infiltration may occur. It causes delay in diagnosis and treatment because it is rarely seen and is easily bypassed when a good anamnesis is not taken. We report two patients with similar symptoms from the same family within a week.

Keywords: Atypical pneumonia, Parrot disease, Rhabdomyolysis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Tahsin Karaaslan

Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Clinic, 34093 Fatih, İstanbul, Turkey

Tel: +90 505 935 11 22

E-mail: drtkaraaslan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 15/11/2018

Kabul tarihi / Accepted: 12/02/2019

Bu makale 10 -14 Ekim 2018 tarihinde Antalya – Belek'te yapılan 20. Ulusal iç hastalıkları kongresinde poster olarak kabul edilmiş ve sunulmuştur.

Giriş

Psittakoz, *C. psittaci* tarafından meydana getirilir. Psittacine kuşlarda (muhabbet kuşu ve papağan) ve insanlarda görülen hastalığa "Psittakoz adı verilmektedir. Son yıllarda etkenin adına göre yapılan adlandırmada hastalığa "Klamidiyoz" adı verilirken, papağanlardaki hastalığa aynı zamanda "Parrot fever = Papağan ateşi" adı da verilmektedir (1-2). Bulaş için uzun süreli temas şart değildir. Enfekte ortamda birkaç dakika kalmak enfeksiyon için yeterlidir. Psittakoz vücuda üst solunum yoluyla girer ve hematojen yolla yayılır. Akciğer alveolleri, karaciğer ve dalak makrofajlarında yoğun tutulum gözlenir. 7-14 günlük kuluçka dönemin ardından üşüme, titreme ile 40 °C'yi bulan ateş, halsizlik ve şiddetli baş ağrısı ile başlar. Daha sonra kuru öksürük ilave olur. Nadiren balgam, hemoptizi ve epistaksis görülebilir. Sıklıkla yaygın kas ağrısı vardır. Bazen huzursuzluk, uykusuzluk ve depresyon belirtileri ilave olabilir. Bazen karaciğer tutulumuna bağlı hepatit tablosu, nadiren kültür negatif endokardit tablolarına, miyokardit ve perikardite yol açabilir (3). Laboratuvar olarak sıklıkla lökosit normal veya düşük, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genelde normal, CRP yüksek bulunur. Akciğer infiltrasyonu genelde heterojen, yama tarzındadır. Nadiren lobar tutulumu neden olur (4). Hastalığın başında ve sonrasında bakılan compleman fiksasyon veya mikro-immün floresan (IF) testlerindeki antikor titrelerindeki belirgin artış ile tanı kesinleştirilir (5). Etkenin izolasyonu bulaşma açısından tehlike yarattığından dolayı pek önerilmez ve genelde kullanılmaz. Hastalığın kesin tanısını laboratuvar yöntemleriyle koymak her zaman mümkün değildir. Bu durumda klinik ve anamnez ile tanıya gidilir. Bizde aynı aile içinde eş zamanlı ortaya çıkan anne ve oğulda görülen iki psittakoz olgusunu sunmak istedik.

Olgu 1; 25 yaşında erkek hasta. Bir hafta önce başlayan boğaz ağrısı, halsizlik, kırıklık, yaygın kas ağrısı ve kuru öksürük yakınması ile polikliniğe başvurdu. Ateş 38.5 °C olup, sistem muayeneleri normaldi. Lökosit 3650 mm³, ESH 18 mm/h, CRP 15.2 mg/dl, AST 59 U/L, LDH 337 U/L, CK 1612 U/L olarak bulundu. Toraks Bilgisayarlı Tomografide (BT); sol akciğer üst lobda yaygın pnemonik konsolidasyonlar ve hava bronkogramları izlendi. Sağ akciğer alt lob superior segment laterisinde pnemonik infiltrasyon alanları vardı (Resim 1).

Olgu 2; 49 yaşında bayan hasta. Üşüme, titreme, ateş, halsizlik, yaygın kas ağrısı ile geldi. Ateş 39 °C olup sistem muayeneleri doğaldı. Lökosit 4570 mm³, ESR 56 mm/h, CRP 14,5 mg/dl, AST 74 U/L, LDH 337 U/L, CK 563 U/L olarak bulundu. Toraks BT de sağ akciğer üst lob inferiorundan başlayarak orta loba uzanan yaygın pnemonik konsolidasyon ve hava bronkogramları gözlemlendi (Resim 2). Her iki olguda idrar legionella antijeni negatifti. Balgam çıkaramadıklarından gram boyama, PCR çalış-

maları ve kültür yapılamadı. Diğer tetkik sonuçları tablo 1'de mevcuttur. Her iki olguda *C. Psittaci* IgM (MIF) değerleri anlamlı pozitif bulundu (1/16). Bir olguda daha belirgin olmak üzere her iki olguda rabdomiyoliz mevcuttu. Her iki hastanın CURB-65 skorunun sıfır olması, pnömoni ağırlık indeksi (PSI) ne göre evre I olması, 50 yaş altında olması ve komorbid ek sorunların olmaması nedeniyle ayaktan tedaviye karar verildi (6-7). Her iki olguya doksisisiklin 100 mg 2*1 başlandı. Tedavi 14 güne tamamlandı. Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak tam iyileşme hali sağlandı (Resim 3,4).

Tablo 1. Olgu 1 tetkik sonuçları

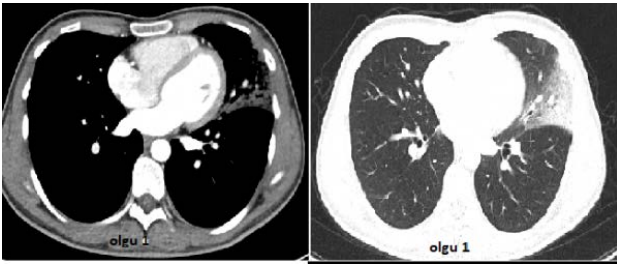
	11.07.2018	19.07.2018	Normal değerler
Glukoz	84		70-105 mg/dl
BUN	20		9-23 mg/dl
Kreatinin	0,73		0,57-1,11 mg/dl
ALT	20		0-55 U/L
AST	59	32	13-35 U/L
LDH	337	256	0-214 U/L
CK	1612	73	29-168 U/L
Na	141		136-145 mmol/L
K	3,7		3,5-5,1 mmol/L
WBC	8650		4800-10 000 /mm ³
PNL	6510		2 000-8 000 /mm ³
Hb	14,8		13-15,5 gr/dl
PLT	182.000		150 000-400 000 /mm ³
CRP	15,2	0,32	<0,5 mg/dl
Prokalsitonin	0,198		<0,5 ng/ml
ESR	18	4	<20 mm/h
İdrarda legionella Ag	Negatif		Negatif
C. psittaci IgM (MIF)	1/16 (pozitif)		<1/10 (Negatif)

Tablo 2. Olgu 2 tetkik sonuçları

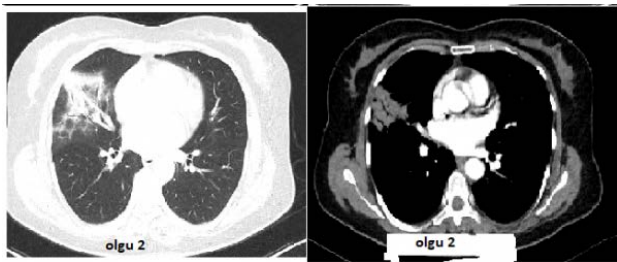
	11.07.2018	19.07.2018	Normal Değerler
Glukoz	101		70-105 mg/dl
BUN	14		9-23 mg/dl
Kreatinin	0,69		0,57-1,11 mg/dl
ALT	50	37	0-55 U/L
AST	74	19	13-35 U/L
LDH	337	228	0-214 U/L
CK	563	70	29-168 U/L
Na	140		136-145 mmol/L
K	4,25		3,5-5,1 mmol/L
WBC	4570	6070	4800-10 000 /mm ³
PNL	3390	3530	2 000-8 000 /mm ³
Hb	12,3	13	13-15,5 gr/dl
PLT	105.000	319.000	150 000-400 000 /mm ³
CRP	14,52	0,21	<0,5 mg/dl
Prokalsitonin	0,115		<0,5 ng/ml
ESR	56	18	<20 mm/h
İdrarda legionella Ag	Negatif		Negatif
C. psittaci IgM (MIF)	1/16 (Pozitif)		<1/10 (Negatif)

Tartışma

Parrot hastalığı veya ornitoz olarak bilinen psittakoz, sıklıkla pnömoniyle seyreden sistemik zoonotik bir enfeksiyondür. Kuluçka süresi 5-15 gün arasında seyretmektedir. Hastalık hafif veya orta şiddette olabileceği gibi ağır ve fulminan seyirli de olabilir. Tedavisiz vakalarda mortalite %20 iken, erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite %1 ler civarındadır. Yüksek ateş, halsizlik ve yaygın kas ağrısına neden olduğundan sıklıkla bir influenza enfeksiyonu sanılır (8). Genelde öksürük sonlara doğru görülmektedir. Muayene bulgularında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenomagali olabilir. Bu nedenle mononükleoz ile karışabilir. Tanıda enzime bağlı immün sorbent analiz (ELISA), komplement fiksasyon testi (KFT), mikroiimmün fluoresan testi (MIF) gibi serolojik yöntemlerin yanı sıra son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler yöntemler kullanılmaktadır (9). Biz olgularımızda mikroiimmün floresan testini kullandık. Her iki olguda anlamlı titrede pozitif bulundu. Hastalar balgam çıkaramadıklarından dolayı gram boyama, kültür ve PCR tetkikleri yapılamadı. İdrar tetkiklerinde legionella antijenleri negatif bulundu. Hastalarımız anne ve oğul her ikisinde aynı gün benzer şikayetlerle polikliniğimize geldiler. Bir olguda öksürük hiç yokken, balgam her iki vakada yoktu. Viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) klinikleri olan hastalarda atipik pnömoniyi dışlamak için akciğer filmleri de istendi. Her iki olguda pnömonik infiltrasyonlar vardı. Sorguladığımızda bir hafta önce eve papağan aldıklarını, papağanın hasta olduğunu ve beş gün evvel öldüğünü öğrendik. Psittakoz olabileceğini düşünerek her iki olguda istenen C. Psittaci IgM anlamlı pozitif geldi. Hastalarda atipik pnömoni kliniğinin olması ve papağanın ölmesi tanımızı destekliyordu.



Şekil 1. Olgu 1, Tedavi öncesi Toraks BT



Şekil 2. Olgu 2, Tedavi öncesi Toraks BT



Şekil 3. Olgu 1, Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PA akciğer grafisi



Şekil 4. Olgu 2, Tedavi öncesi ve tedavi sonrası PA akciğer grafisi

Sonuç olarak; Özellikle düşünülüp araştırılmadığı sürece psittakoz tanısı kolaylıkla gözden kaçabilir. Nadiren hastalar yoğun bakımlarda multiorgan yetmezlikleri ile karşımıza çıkabilir (10,11). ÜSYE semptomlarıyla gelen hastalarda ayırıcı tanıda atipik pnömoniler de akla gelmeli ve kuş teması sorgulanmalıdır. Bu olguyu sunmadaki amacımız grip benzeri semptomları olan hastalarda psittakozun akla gelmesi, rabdomiyoliz tespit edilen hastalarda ayırıcı tanıda atipik pnömonilerin de düşünülmesi gerektiğini hatırlatmaktır.

Kaynaklar

- 1- Kılıç A, Doğancı L. Chlamydia cinsi bakteriler. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2003;33:365-76.
- 2- Özbey G, Kalender H, Muz A. Avian klamidiyozis. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2008; 22 (1): 41-8.
- 3- Lamáury I, Sotto A, Le Quellec A, Perez C, Boussagol B, Ciurana AJ. Chlamydia psittaci as a cause of lethal bacterial endocarditis. Clin Infect Dis. 1993 Oct;17(4):821-2.
- 4- Heddema ER, Kraan MC, Buys-Bergen EC, Smith HE, Wertheim-van Dillen PM. A woman with a lobar infiltrate due to psittacosis detected by polymerase chain reaction. Scand J Infect Dis 2003;35: 422-4.
- 5- Wong KH, Skelton SK, Daugharty H. Utility of complement fixation and microimmunofluorescence assays for detecting serologic responses in patients with clinically diagnosed psittacosis. J Clin Microbiol 1994;32:2417-21.
- 6- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax 2003;58:377-82.
- 7- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336:243-50.

- 8- Elliot JH, Psittacosis. A flu like syndrome. Aust Fam Physician 2001;30(8):739-41.
- 9- Vande Weygaerde Y1, Versteede C2, Thijs E1, De Spiegeleer A1, Boelens J3, Vanrompay .D2. An unusual presentation of a case of human psittacosis. Respir Med Case Rep. 2018 Feb 2;23:138-142. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.01.010. eCollection 2018.
- 10- Samra Z, Pik A, Guidetti-Sharon A, Yona E, Weisman Y. Hepatitis in a family infected by Chlamydia psittaci. J R Soc Med 1991;84(6):347-8.
- 11- Chonabayashi N, Nakatani T, Otani M, Noguchi M, Yoshimura K, Nakamori Y. Successful treatment of a patient with fulminant psittacosis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1989 Mar;27(3):357-66.

Retrokaval üreter nedeniyle yapılan laparoskopik üreteroüreterostomi

Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter

Eser Ördek¹, Halil Çiftçi¹, Bülent Katı¹, Eyyup Sabri Pelit¹, İsmail Yağmur¹, Mehmet Demir¹

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

Öz.

Sirkümkaval üreter olarak da bilinen retrokaval üreter anomalisi, vena cava inferioru (VCI) saran bir üreterin anormal seyirini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu terimlerin her ikisi de bazen yanıltıcı olabilmekle birlikte, bu konfigürasyon vena cava inferiorun gelişimsel bir anomalisi olarak kabul edilir. Ve ortalama olarak her 1000-1500 canlı doğumda bir görülebilen ve erkek kadın oranı 3:1 olan nadir bir konjenital anomalidir. Vena cava inferiorun (VCI) infrarenal gelişimi sırasında posterior kardinal venin atrofiye uğramaması sonucu oluşur ve üst üriner sistemde basıya sebep olarak üreterde radyolojik olarak tespit edilen tipik "S" veya "balık oltası" ya da "ters J" deformitesini oluşturur. Ciddi semptom ve renal hasar varlığında cerrahi tedavi gerekir. Standart ideal cerrahi tedavideki amaç retrocaval seyreden ve basıya uğrayan üreter kısmının eksize edilerek üretere ya da renal pelvise reanastomoz edilmesidir. Biz bu olgu sunumumuzda kontralateral renal agenezili retrokaval üreter tanılı hastada laparoskopik transperitoneal üreteroüreterostomi vakasını sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Retrocaval üreter, Sirkumcaval üreter, Üreteroüreterostomi

Abstract

A retrocaval ureter anomaly, also known as a circumcarcus ureter, is a term used to describe the abnormal course of a ureter surrounding the vena cava inferior (VCI). Although both of these terms may be misleading, this configuration is considered a developmental anomaly of the inferior vena cava. And on average there is a rare congenital anomaly with a visible male and female ratio of 3: 1 per 1000-1500 live births. The inferior vena cava inferior (VCI) is caused by the non-atrophy of the posterior cardinal vein during the infrarenal development and is the typical "S" sign or "fish hook" or "reverse J" deformity that is detected radiologically in the ureter as a cause of compression in the upper urinary tract. Surgical treatment is required in the presence of severe symptoms and renal damage. The aim of the standard ideal surgical treatment is to reanastomose the ureter which is retrocaval and suppressed and excised to ureter or renal pelvis. In this case report, we aimed to present a case of laparoscopic transperitoneal ureteroureterostomy in a patient diagnosed as retrocaval ureter with contralateral renal agenesis.

Keywords: Retrocaval ureter, Circumcaval ureter, Ureteroureterostomy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Eser Ördek

Harran Üniversitesi Tıp fakültesi
Üroloji A.D. Osmanbey Kampüsü
Şanlıurfa

Tel: 0 (414) 344 44 44 - 4861

E-mail: dr_eseser@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11/01/2019

Kabul tarihi / Accepted: 27/02/2019

Giriş

Sirkümkaval üreter olarak da bilinen retrokaval üreter anomalisi, ilk kez 1893 tarihinde Hochstetter tarafından bildirilmiş olup, ortalama 1000-1500 canlı doğumda bir rastlanan, konjenital bir anomalidir. Erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık olarak 3 kat daha sık rastlanır. (1,2). Retrocaval üreter anomalisinin, gerçekte üreterin gelişimindeki bir patoloji sonucu değil de, vena cava inferiorun (VCI) bir gelişim bozukluğu sonucu meydana geldiği bilinmektedir. Bu anomali, VCI'yi oluşturan venlerden subkardinal venin atrofiye uğramayıp, gelişime devam etmesi sonucu oluşur. Konjenital bir anomali olmasına rağmen, hastalar nadiren yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadında semptom vermeye başlarlar (3). Klinik semptomları çeşitlilik gösterebilmektedir. Üreter basısı ve hidronefroz neticesinde hastalarda en sık sağ yan ağrısı şikayeti olur (4). Bunun yanında tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, mikroskopik hematüri ve üriner sistem taş hastalığı da eşlik edebilir. Kenawi ve Williams (5), yaptıkları kohort çalışmalarında hastaların % 52,5'inin yan ağrısı şikayeti, % 17,9'unun renal kolik tarzında ağrı, % 23,5'inin ise üriner sistem enfeksiyonlarından yakınmalarının olduğunu ve % 21,6'sının da hematüri şikayeti ile tanı aldığını tespit etmiştir. Sirkümkaval üreter anomalisi, genel radyolojik görünümüne göre literatürde iki klinik tipe sınıflandırılmıştır. (3-5). Tip 1 ("low loop" olarak da bilinir) daha yaygın bir tip olduğu bildirilmiş olup "tipik S" veya "balık oltası" olarak isimlendirilir. Bu tipte üreterin obstrüksiyon seviyesi genellikle L3-L4 vertebra seviyesinde olup VCI'nin sağ lateralindedir. (6). Hemen hemen tüm vakalarda tespit edilen dilatasyon, üreteral kinkleşme, adinamik üreter segmenti veya psoas kası basısına bağlı olarak gelişmektedir (7). Daha nadir görülen Tip 2 ("high loop" olarak da bilinir) ise hafif hidronefrozlarla seyrederek ve üreter VCI çevresinde sirküler bir hareket yapar. Nadiren UPJ (üreteropelvik junction) darlıklarıyla karışabilmektedir.(8). Ve tüm olguların yaklaşık %10 unda görülmektedir. Cerrahi onarımda, açık veya laparoskopik yaklaşımlarla eksizyon veya retrokaval yerleşimli üreter segmentin atlanmasıyla üreteroureteral ya da üreteropelvik anastomozu içerir. Tedavide uzun yıllar boyunca klasik açık pyeloplasti cerrahi onarımı altın standart olmuştur. Retrocaval üreter anomalisinin laparoskopik onarımı ilk kez 1994 yılında Baba ve arkadaşları tarafından başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir.(9). Zamanla kısa süre içerisinde daha olumlu ve daha başarılı sonuçlar elde edilmiş olup veriler ilk tedavi tercihi olarak laparoskopik yaklaşımı destekler olmuştur.

Olgu sunumu

Ara ara olan sağ yan ağrısı şikayeti ile üroloji polikliniğimize başvuran 37 yaşındaki erkek hastanın yapılan üriner

sistem ultrasonografisinde (USG) sağ böbrek pelvikalisyel sistem ve proksimal üreterde dilatasyon saptandı. Hastanın yapılan laboratuvar kan tetkiklerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Olası üriner sistem taş hastalığı ekartasyonu açısından hastaya kontrastsız tüm abdomen helikal CT çekildi. CT incelemesi neticesinde sağ böbrek pelvikalisyel sistemin Grade 2-3 dilate olduğu, aynı şekilde proksimal üreterin de ileri derecede dilatasyon, üreterde ani daralma ve kinkleşme olduğu görüldü. Aynı zamanda hastanın sol böbreğinin olmadığı alınan anamnezde antenatal ajenetik sol böbrek hikayesi olduğu öğrenildi. Hastanın daha önce geçirilmiş herhangi bir cerrahi hikayesi bulunmamakta idi. Üre-creatin normal olan hastada ön planda retrocaval üreter öntanısı düşünülerek IVP çekilmesi planlandı. Çekilen IVP de sağda pelvikalisyel sistemde dilatasyon, sağ proksimal üreterde ise lumbal 3. vertebra seviyesine kadar dilatasyon olduğu ve daha sonra üreterin incelererek sonlandığı görüldü. (Şekil 1). Bu görüntü retrokaval üreter için tipik görüntü olan "ters J", "balık oltası görünüm" ve "S" deformitesi ile uyumlu idi.



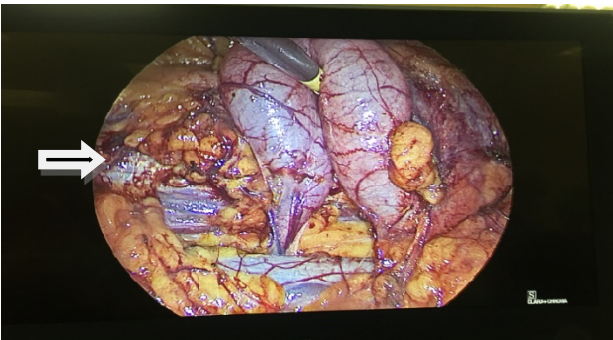
Şekil 1. IVP de ters J görüntüsü. Retrocaval üreter anomalisi. (ok)

Hastanın sağ soliter böbrekli olması ve olası UPJO yu ekarte etmek amacıyla, hastaya dinamik renal sintigrafi çekildi. Renal sintigrafide batin içerisinde sol böbreğe ait kortikal fonksiyon izlenmemiş olup sağ böbreğin renal sintigrafisinde herhangi bir obstrüksiyon lehine bulgu saptanmamış. Ve sağ böbreğin separe fonksiyonu %42 olarak belirtilmiş. Hasta ile bu durum konuşularak retrocaval üreter sebebiyle laparoskopik cerrahi girişim planlandı.



Şekil 2. Laparoskopik port giriş yerleri.

Hastaya sağ lateral dekübit pozisyonu verildi. Sağ flank pozisyonunda steril saha temizliğini takiben umblikus lateraline veress iğnesi ile girilerek batın co2 ile şişirildi ve pnömoperitoneum oluşturuldu. Daha sonra umblikus lateraline, midklavikuler hat ile 12. Kostanın kesişim yerinin inferioruna ve sias ile umblikus arasına bir tane olmak üzere üç adet trokar yerleştirildi. (Şekil 2). Ardından periton arka yaprağı açılarak transperitenoal şekilde böbreğe ulaşıldı. Böbreğin pelvisinin ve de proksimal üreterin dilate olduğu ve üreterin retrokaval olduğu gözlemlendi. Üreter ters J şeklinde ve V.cava nın posteriorunda izlendi. (Şekil 3) .Üreter dissekte edildi. Üreter VCI dan serbestleştirilerek kesilip çıkarıldı ve spatule edildi. Üreter ile renal pelvis VCI un anterioruna, normal pozisyonuna alınarak 4.0 emilebilen sütürlü primer suture edildi. 4.7 fr/26 cm JJ kateter takıldıktan sonra anastomoz hattı tamamlandı. Kanama kontrolünü takiben loj dreni yerleştirildi. Port giriş yerleri anatomisine uygun olarak kapatılıp işleme son verildi. Operasyon süresi toplamda 120 dk sürdü. Perop ve postop herhangi bir kan transfüzyonunu gerektirecek kanama olmadı. Opioid analjezik kullanımına ihtiyaç olmadı. Hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Postop 2. Gün önce foley sondası, 3.gün ise dren kateteri çekilerek önerilerle eksterne edildi. Operasyondan 2 ay sonra sistoskopi yapılarak sağ böbrekteki JJ kateter çıkarıldı. Eşseanslı çekilen retrograde pyelografide kalıslerde ve pelviste dilatasyonun anlamlı şekilde gerilediği herhangi bir obstrüksiyonun olmadığı görüldü.



Şekil 3. Retrokaval üreter laparoskopik görüntüsü.(ok işareti ile gösterilen)

Tartışma

Retrokaval üreter, VCI 'nin embriyojenik gelişimindeki bir defektten kaynaklanan nadir görülen bir konjenital anomalidir. Genellikle üst üriner sistem hidronefrozu ile ilişkili olup hayatın üçüncü veya dördüncü dekadında klinik bulgu vermeye başlar. Ayrıca hastalar tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, hematüri veya ateş şikayeti ile de başvurabilirler. İntravenöz ürografi veya retrograd piyelografi sıklıkla sirkümkaval üreter anomalisinin tanısında kullanılan temel görüntüleme teknikleridir. Spiralli bilgisayarlı tomografi (BT), hem üreteri hem de VCI' yi net şekilde gösterebileceğinden , IVP'ye göre kabul edilebilir üstünlüğü bulunmaktadır. Ancak MR, üreterin seyri belirleyebilme ve IVP veya BT ile karşılaştırıldığında radyasyona maruziyet gibi endişeler söz konusu olmadığından BT'den daha iyi olabilir. (10,11,12).Ayrıca Dietilenetriamin-pentaasetik asit veya merkaptoasetiltriglisinli diüretik renografi yardımıyla da obstrüksiyon seviyesi değerlendirilebilir ve en iyi terapötik yöntemi belirlenebilir.(13). Semptomatik hastaların veya ileri derecede hidronefrozu olanların cerrahi tedavisi, semptomların tamamen düzelmesine ve normal anatomi ile renal fonksiyonların düzelmesine katkıda bulunur. Açık cerrahi ile laparoskopik transpozisyon ve sirkümkaval üreter reanastomozu arasındaki karşılaştırmalar, minimal invaziv yaklaşımların, daha az intraoperatif kanama, özellikle daha kısa hospitalizasyon süresi, postop ağrının daha az olması ve günlük faaliyetlere daha erken dönabilme gibi avantajlarını açık ve net bir şekilde göstermiştir.

Kaynaklar

1. Zhang XD, Hou SK, Zhu JH, Wang XF, Meng GD, Qu XK. Diagnosis and treatment of retrocaval ureter. Eur Urol 1990;18:207-10.
2. Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, Freitas MA, Accioly PM. Left retrocaval ureter associated with inferior vena cava duplication. J Urol 1999;162:1373-4.
3. Bateson E, Atkinson D. Circumcaval ureter: a new classification. Clin Radiol 1969;20:173-7
4. Considine J. Retrocaval ureter. A review of the literature with a report of two new cases followed for fifteen years and two years retrospectively. Br J Urol 1966;38:412-23.
5. Kenawi MM, Williams DI. Circumcaval ureter: a report of four cases in children with a review of literature and a new classification. Br J Urol 1976;48:183.
6. Singh DD, Sanjeev P, Sharma RK. Spiral CT evaluation of circumcaval ureter (retrocaval ureter). Ind J Radiol Imag 2001;11:83-4.
7. Mellins HC. Anomalies of the Inferior Vena Cava. Clinical Urography. Edited by HM Pollack. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990; 2097-2104.
8. Kogan BA. Disorders of the Ureter and Ureteropelvic Junction. Smith's General Urology. Edited by EA Tanago, JW McAninch. Fourteenth edition. Connecticut, Appleton and Lange, 1995; 626-641.
9. S. Baba, M. Oya, M. Miyahara, N. Deguchi, and H. Tazaki, "Laparoscopic surgical correction of circumcaval ureter," Urology, vol. 44, no. 1, pp. 122-126, 1994.

10. Hyseni N, Llullaku S, Beriça M, Shefkiu A, Grajqevci S, Jashari H. Preüreteral vena kava olgusunun sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. J Urol 2013; 3: 206-9
11. Yarmohammadi A, Mohamadzadeh Rezaei M, Feizzadeh B, Ahmadnia H. Retrokaval üreter: 13 olgudan oluşan bir çalışma. Urol J 2006; 3: 175-8.
12. Uthappa MC, Anthony D, Allen C. Vaka raporu: Retrokaval üreter: MR görüntüleri. Br J Radiol 2002; 75: 177-9
13. Méndez Gallart R, Vela Nieto D, Gómez Tellado M, Montero Sánchez M, Pena Pi E e, Candal Alonso J. Çocuklarda retrokaval üreter: Diüretik renogramda ^{99m}Tc DTPA ile obstrüktif paterne dayalı cerrahi yaklaşım. Actas Urol Esp 1998; 22: 789-92.

Trisiklik antidepresan zehirlenmeleri

Tricyclic antidepressant intoxication

Ömer SALT¹ , Mustafa Burak SAYHAN¹ ¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Sayın Editör;

Erol MK ve arkadaşları imzalı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin 2018 yılı 15(3) sayısında yayımlanmış olan "Yoğun Bakım Ünitesinde Antidepresan İlaç Kullanımına Bağlı Akut Zehirlenme Tanılı Olguların Geriye Dönük Analizi" isimli yazıyı ilgi ile okuduk. Yazarlar çalışmalarında, özkıyım amaçlı antidepresan ilaç alımı sonrası yoğun bakımda takip edilen olguların özellikleri ve klinik verilerini ayrıntılı olarak belirtmişlerdir (1). Ülkemizde son yıllarda artan antidepresan ilaç kullanımına bağlı olarak, zehirlenme veya özkıyım olgularında ciddi artışlar görülmektedir (2,3). Öncelikle yazarları bu başarılı çalışmada, önemi giderek artan bu soruna değindikleri ve literatüre katkı sağlamalarından ötürü kutluyoruz. Çalışmada olguların %27,3 (n=6) ünün özkıyım amaçlı trisiklik antidepresan (TSA) aldıkları ve amitriptilin alan bir olgunun da exitus olduğunu rapor edilmiştir (1). TSA zehirlenmelerine bağlı ölümler, genellikle ilaç alımını takiben ilk 1-2 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Acil servis ve yoğun bakımda uygulanan erken ve etkin müdahaleler mortalite oranını önemli oranda azaltmaktadır (2). Bu yazıda TSA ilaçların etki mekanizmaları ve bazı farmakodinamik özellikleri göz önüne alındığında; yüksek doz alınımına bağlı görülen sistemik etkiler, klinik tablolar, ilk başvuru anında yapılması gerekenlerle birlikte ilacın vücuttan eliminasyonuna katkı sağlayacak hususların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

TSA ilaçlar klinik etkilerini; otonomik sistem ile birlikte, sinir (periferik ve santral) ve kardiyak ileti sistemleri üzerinden gösterirler. TSA ilaçlar erken dönemde iki ayrı mekanizma ile taşikardiye yol açmaktadır. Bunlar noradrenalin (NA) geri emiliminin

engellenmesi ve beraberinde muskarinik asetilkolin (Ach) reseptörlerinin inhibe edilmesiyle oluşan antikolinergik etkilerin ortaya çıkmasıdır. Geç dönemde ise serotonin, dopamin ve NA gibi biyolojik aminlerin-katekolaminlerin- tükenmesi sonucu bradikardi ve hipotansiyon gelişebilir. Ayrıca alfa reseptörlerin antagonizması da hipotansiyonun derinleşmesine katkı sağlamaktadır (2,3). Ciddi zehirlenme bulguları genellikle alım sonrası ilk 6 saat içinde ortaya çıkar. Yaşamı tehdit eden durumlar epileptik nöbet (çoğunlukla tonik klonik tarzda), hipotansiyon, solunum depresyonu, koma ve her türlü ritim bozukluklarıdır (3,4). Klinisyenler için ciddi zehirlenme bulgularının tespit edilmesinde en önemli belirteç elektrokardiyografide ki (EKG) iletim bozukluklarının görülmesidir. Bir başka deyişle anormal EKG bulgularının varlığı gelişebilecek ciddi komplikasyonların habercisidir. Elektrokardiyografide görülen bulgular PR aralığında uzama, geniş QRS (>100 ms), uzun QT (>430 ms), AV blok, supraventriküler taşikardi ve aVR derivasyonunda R/S oranının 0,7'den büyük olması iken, bu etkilerden sorumlu esas mekanizma His-Purkinje ileti sistemi ve myositlerde bulunan sodyum kanallarının blokajıdır (2-4). Gelişebilecek ritim bozuklukları ve hipotansiyon mortalite oranını arttıracığı için dikkatli olunmalıdır (2).

Gerek acil servislerde gerekse yoğun bakım ünitelerinde hızlı, doğru, etkin müdahale ve yakın gözlem yapıldığı takdirde, TSA ilaçlara bağlı zehirlenmelerde ciddi semptomların büyük çoğunluğu sekelsiz bir şekilde geri dönüşümlüdür. Hemodinamik bulguların

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mustafa Burak SAYHAN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil
Tıp Anabilim Dalı Balkan Yerleşkesi
22300 Edirne, Türkiye

Tel: +90 532 700 00 95

Fax: +90 284 223 42 03

E-mail: mustafaburak@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:20/01/2019

Kabul tarihi / Accepted: 28/02/2019

kararlı hale getirilmesi mortalite oranını önemli ölçüde azaltacaktır. Genel olarak temel tedavi basamakları; havayolu ve solunumun değerlendirilmesi, vital bulguların stabilizasyonu, kardiyovasküler destek sağlanması, gastrik dekontaminasyon (mide yıkama ve aktif kömür), nöbet kontrolü ve EKG bulgularına yönelik tedavilerdir (2,3).

Hipotansiyon gelişen hastalarda öncelikle sıvı tedavisi (Serum fizyolojik 20 ml/kg) yapılmalı ve bu tedavi gerekirse tekrarlanmalıdır (2). Sıvıya dirençli hipotansiyon varlığında ise intravenöz NaHCO₃ (1-2 mEq/kg) infüzyonu yapılmalıdır ve bu tedavi kan pH değerleri 7.45-7.50 oluncaya kadar tekrarlayan dozlarda yapılmalıdır (2-4). Buna rağmen hipotansiyonu devam eden hastalarda vazopresör ajanlar kullanılabilir, ilk tercih edilecek vazopresör ajanlar ise NA ve dopamindir (2). İntravenöz NaHCO₃ tedavi; anormal EKG bulgularının varlığında (özellikle geniş QRS, uzun QT) ve durdurulamayan nöbette ilk sıra tedavilerdir ve halen önemini korumaktadırlar (yeşil mavi kırmızı). NaHCO₃ tedavisine rağmen ventriküler aritmisi devam eden hastalarda ilk tercih edilecek antiaritmik ajanlar ise MgSO₄ ve lidokaindir (2). Tedaviye yanıtız durumlarda ise kardiyoversiyon uygulanabilir. Epileptik nöbetlerin kontrolünde benzodiyazepinler kullanılırken, sodyum kanallarının blokajı nedeniyle fenitoiden kesinlikle kaçınılmalıdır (3).

TSA ilaçların proteinlere bağlanma oranlarının yüksek olması sebebiyle hemoperfüzyon veya hemodializ uygulaması ilaç eliminizasyonunda rutin olarak önerilmemektedir. Fakat bazı yayınlarda yüksek doz amitriptilin alımı sonrası derin koma, dirençli metabolik asidoz ve anormal EKG bulguları olan vakaların hemoperfüzyon uygulanması sonrası klinik durumlarının düzeldiği ve tamamen iyileştiği rapor edilmiştir (4). Son yıllarda intravenöz lipid emülsiyon tedavisinde de TSA intoksikasyonunda başarılı sonuçları bildirilmiştir (3). TSA ilaçların enterohepatik resirkülasyona uğramasının yanısıra, antikolinerjik etkilerinden dolayı da gastrik boşalma gecikeceğinden; gecikmiş vakalarda bile tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulaması önerilmektedir (2,3).

TSA zehirlenmesinde semptomatik olgular hastaneye yatırılmalı, asemptomatik olanlar ise en az 6 saat gözlenmelidir. Altı saatlik gözlem süresince nöbet, disritmi, organ yetmezliği bulguları ve hipotansiyon görülmeyen hastalar eve gönderilebilir. Aksi takdirde bu olgular yoğun bakıma yatırılarak yakın takibe alınmalıdır (2-4). Ayrıca TSA zehirlenmelerinde alınan ilaç miktarıyla, ortaya çıkabilecek klinik tablo ve prognoz her zaman ilişkili olamayacağı gerçeği unutulmamalıdır. Saygılarımızla.

Anahtar Kelimeler: Trisiklik antidepresan, Özkiyım, Zehirlenme, Acil servis

Kaynaklar

1. Erol MK, Karahan MA, Altay N, Büyükfırat E. Yoğun Bakım Ünitesinde Antidepresan İlaç Kullanımına Bağlı Akut Zehirlenme Tanılı Olguların Geriye Dönük Analizi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2018;15(3):226-9.
2. Sık G, Nisli K, Çıtak A. Amitriptilin Zehirlenmesine Bağlı Ciddi Aritmi: Olgu Sunumu. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi 2014;1 (1):39-42.
3. Yoldaş T, Güler S, Güler SK, Güneş N, Çokal BG, Yurtdaş M. Mortal Seyreden Bir Amitriptilin İntoksikasyonu Olgusu. Ankara Med J 2014;14 (1): 12-4.
4. Otal Y, Karatas AD, Baydın A, Eden AO. Ölümcül Doz Amitriptilin Zehirlenmesi: Olgu Sunumu, Fırat Tıp Dergisi 2009;14:160-2.