



TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL

S.B.Ü. ANKARA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

2019 / Cilt 52 / Sayı 2
2019 / Volume 52 / Number 2
ISSN:1304-6187



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Cilt / Volume: 52

Sayı / Number: 2

Yıl / Year: 2019

ISSN:1304-6187

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tubitak Ulakbim Tıp Veri Tabanı' nda Dizinlenmektedir.



*Editörden / Editorial
Değerli Okuyucularımız,*

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi' nin 52. Cildinin ikinci sayısını takdirlerinize sunuyoruz.

Yine çeşitli bilim dallarından dopdolu çalışmaların olduğu, doyurucu bir sayı ile karşımızda olmaya çalıştık.

Dergimize gönderilen çalışmaların bilimsel değerlendirmelerini mümkün olan en seri biçimde sonuçlandırmaya gayret ediyor ve bilimsel danışma kurulumuzu her geçen sayıda, akademik camianın her alanından çok değerli bilim insanları ile daha da genişletmeye çalışıyoruz.

Siz değerli okuyucularımızı Dergipark online bilimsel dergi yayın platformuna kayıt olmaya ve bu sayede dergimize yazar ve hakem olarak katkı vermeye bir kez daha davet ediyoruz.

*Doç. Dr. M. Recep PEKÇİCİ
Editör*

YAYIN SAHİBİ

S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına
Prof. Dr. Rahmi KILIÇ

EDİTÖR / EDITOR

Doç.Dr.Mevlüt Recep PEKÇİCİ

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Doç. Dr. Ayşe ÖZCAN
Doç. Dr. Medine Aysin TAŞAR
Doç. Dr. Gökhan KOCA
Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ
Uz. Dr. Mustafa Sırrı KOTANOĞLU

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Prof. Dr. Hülya BAŞAR
Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ
Prof. Dr. Murat KEKİLLİ
Doç. Dr. Zeynep KAPTAN
Doç. Dr. Salih CESUR

Yayın Sekreteri

Mehmet YILMAZ

Yazı İşleri Müdürü

Uz. Dr. Mehmet Onat ÇAKIT

Yayın Adı

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Yayın Türü /Yayın Şekli

Yaygın Süreli Yayın /4 Aylık Türkçe - İngilizce

İletişim Adresi:

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sakarya Mah. Ulucanlar Cad. No:89 06340 Altındağ / Ankara /
TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 30 99 +90 312 595 30 69 **Faks:** +90 312 363 33 96

E-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com

Cilt / 52 - Sayı / 2 - Yıl / 2019 tarihli S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi Temmuz 2019 tarihinde basılmıştır.

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editörün izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

Dizgi / Tasarım : Filiz Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Tel: (312) 319 07 58 www.filizmatbaasi.com

Baskı: Mt Promosyon Reklam Kağıt Kırt. Matbaa San. Tic. Ltd. Şti/ANKARA

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU / SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Mehmet Akif ACAR	Metin DEMİR	Koray GÜRSOY	Elmas ÖĞÜŞ
Ali Kudret ADILOĞLU	Şerife Altun DEMİRCAN	Meltem Gülhan HALİL	Firdevs ÖRNEK
Koray AĞRAS	Arif Hakan DEMİREL	Ahmet Metin HAŞÇİÇEK	Namık Nebi ÖZCAN
Ezgi Deniz Batu AKAL	Mikail Koray DEMİREL	Çiğdem Ataman HATİPOĞLU	Ali ÖZDEK
Kadir Turgay AKGÜL	Burcu DEMİRKAN	Sema HÜCÜMENOĞLU	Berat Cem ÖZGÜR
Züleyha Yalnız AKKAYA	Gülizar DEMİROK	Levent Ertuğrul İNAN	Mehmet Reha ÖZGÜVEN
Mehmet Ali AKKUŞ	Avni DİNÇ	Dilek KAHVECİOĞLU	Murat Yaşar ÖZKALKANLI
Fatma Gül AKSOY	Bedia DİNÇ	Fatih KARAAHMET	Ahmet ÖZMERİÇ
Cem Nuri AKTEKİN	Soykan DİNÇ	Hatice KARADAŞ	Pınar TOROS ÖZTAŞ
Kadir Bahadır ALEMDAROĞLU	Veysel Ercan DİNÇEL	Tolga KARAKAN	İsmail Cengiz ÖZTÜRK
Bülent ALİOĞLU	Nermin DİNDAR	Ayşe Esra KARAKOÇ	Rukiye SAÇ
Güray ALP	Engin DOĞANTEKİN	Buğra KAPTANOĞLU	Mustafa Erkan SARI
Yalçın ARAL	Alper DOĞU	Mustafa KARAOĞLAN	Emrah ŞENEL
İsmail ARSLAN	Ömer Gökhan DOLUOĞLU	Nermin KARAOSMANOĞLU	Mehmet ŞENEŞ
Necmi ARSLAN	Serkan DUMANLI	Salih Fehmi KATIRCIOĞLU	Evin ŞİNGAR
Fatih ATİK	Mustafa DURAN	Burak KAVLAKOĞLU	Semahat Karahisar ŞİRALİ
Kübra AYKAÇ	Murat DURANAY	Filiz KAYA	Deniz SOMER
Ayşe Gül BABALI	Abdullah DURHAN	Cemil KAYALI	Bedriye Müge SÖNMEZ
Ayşe Zeynep BAL	İbrahim ECE	Hüseyin Ayhan KAYAOĞLU	Nezih SUNGUR
Özge BALCI	Hatice Meral EKŞİOĞLU	Çetin KAYMAK	Marlen SÜLEYMAN
Bülent BALTACI	Özlem ENGİZ	Hüseyin Levent KESKİN	Duygu Yengil TACI
Zehra Öztürk BAŞARIR	Fatma Şebnem ERDİNÇ	Bülent KILIÇOĞLU	Suna Akın TAKMAZ
Mehmet Akif BAYAR	Serap EREL	Sami KINIKLI	Işıl Y TAŞKALDIRAN
Derya BAYRAM	Erim ERSOY	Kemal KISMET	Ayhan TEKİNER
Hikmetullah BATGI	Solmaz ERUYAR	Serhat KOCA	Selim TEMEL
Rukiye BERKEM	Elif ERGÜN	Fatma Akbaş KOCAOĞLU	Arif Osman TOKAT
İbrahim BIYIKOĞLU	Günay ERTEM	Seher KOCAOĞLU	Yavuz TOKGÖZ
Ayşe BURCU	Berrin ESEN	Gönül KOÇ	Özdem Kavraz TOMAR
Refika BÜBERCİ	Turgay FEN	Uğur KOÇER	Esengül TÜRKYILMAZ
Esmâ CECELİ	Sevde Nur FIRAT	Meliha KORKMAZ	Mustafa Kemal URHAN
Başak ÇAKAL	Levent FİLİK	Pınar Nergis KOŞAR	Mustafa İhsan USLAN
Türkay ÇAKAN	Hakan GENÇ	Koray KOŞMAZ	Özlem UZUNLAR
Burcu Duyur ÇAKIT	R. Cankon GERMİYANOĞLU	Serdar KURU	Nurten ÜNLÜ
Muzaffer ÇAYDERE	Püren GÖKBULUT	Şerife Mehlika KUŞKONMAZ	Yusuf ÜSTÜN
Umut Yücel ÇAVUŞ	Arife USLU GÖKÇEOĞLU	Ayşe IŞIK	Emine VEZİR
Nadir Turgut ÇAVUŞOĞLU	Fatma Dilek GÖKHARMAN	Serkan İLTAR	Zahide YALAKI
Gökhan ÇELENKOĞLU	Asutay GÖKTUĞ	Levent Ertuğrul İNAN	Burcu Ceylan Cura YAYLA
Hatice ÇELİK	Ülker GÜL	Güner MENEKŞE	Nesibe Karahan YEŞİL
Haydar ÇELİK	Neşe Ersöz GÜLÇELİK	Olçay Tosun MERİÇ	Arzu YILMAZ
Mustafa ÇELİK	Selda Keskin GÜLER	Sani Namık MURAT	Hasan YİĞİT
Aslıhan Köse ÇETİNKAYA	Osman GÜLER	Bariş NACIR	Ahu YORULMAZ
Gökhan ÇİÇEK	Yahya Kemal GÜNAYDIN	Mehmet OKUMUŞ	Doğan YÜCEL
Cavit ÇULHA	Hafize Nalan GÜNEŞ	Tülay OMMA	
Aydın DEMİR	Gül GÜRSOY	Çağatay Emir ÖNDER	

Özgün Çalışma / Original Article

SYF /PAGE 95-100

PREDİYABETTE ERKEN ATEROSKLEROZ BELİRTECİ E-SELECTİN
E-SELECTIN AS AN EARLY ATHEROSCLEROSIS MARKER IN PREDIABETES

İlknur Öztürk ÜNSAL, Nujen Colak BOZKURT, Evrim ÇAKIR, Mustafa ÖZBEK, Erman ÇAKAL

SYF /PAGE 101-107

HAYVAN SALDIRISINA BAĞLI BAŞ VE BOYUN BÖLGESİ YARALANMALARI: KLİNİK DENEYİMLERİMİZ
HEAD AND NECK INJURIES DUE TO ANIMAL ATTACKS: OUR CLINICAL EXPERIENCES

Koray GÜRSOY, Galip Gencay ÜSTÜN, Fethiye Berna Göktaş DEMİRCAN, Uğur KOÇER

SYF /PAGE 108-111

ENÜREZİSNOKTURNALIHASTALARINve ANNELERİNİN KAYGIve ÖFKEDURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
EVALUATION OF THE ANXIETY AND ANGER STATUS OF PATIENTS WITH ENURESIS NOCTURNA AND THEIR MOTHERS

Zahide YALAKİ, Arife Uslu GÖKÇEOĞLU, İlyas ÇAKIR

SYF /PAGE 112-116

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN ANTİBİYOTİKLER İLE İLGİLİ BİLGİ DÜZEYİ VE
DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
AN ASSESSMENT OF ANTIBIOTICS-RELATED KNOWLEDGE LEVELS AND BEHAVIORS OF PATIENTS PRESENTING
TO FAMILY PRACTICE CENTERS

Gökmen ÖZCEYLAN, Dilek TOPRAK

SYF /PAGE 117-122

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE BEYİN ÖLÜMÜ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 6 YILLIK RETROSPEKTİF
BİR ÇALIŞMA
EVALUATION OF BRAIN DEATH CASES IN INTENSIVE CARE UNITS: A 6-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

Mehmet Akif YAZAR

SYF /PAGE 123-127

DOĞUMUN İKİNCİ EVRESİNDE EPİDURAL ANALJEZİDE BUPİVAKAİN İLE BUPİVAKAİN VE FENTANİL
KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI
COMPARISON OF BUPIVACAINE AND BUPIVACAINE PLUS FENTANYL COMBINATION USED IN EPIDURAL
ANALGESIA IN THE SECOND STAGE OF LABOUR

Meltem Bababalım BEKTAŞ, Alp ALPTEKİN, Bülent BALTAÇI, Türkay ÇAKAN, Nurten ÜNAL

SYF /PAGE 128-132

MONOCYTE TO HDL-CHOLESTEROL RATIO IN MALE WITH HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM
ERKEK İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ HASTALARDA MONOSİT/ HDL ORANI

Kenan CADİRCİ, İsra OGUZ, Tuba USTA, Havva KESKİN, Ayşe CARLIOĞLU, Senay ARİKAN

SYF /PAGE 133-137

ÜRİNER İNKONTİNANSIN KADIN HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE DUYGU DURUM ÜZERİNE ETKİSİ
VE HASTALARIN EGZERSİZ FARKINDALIK DÜZEYLERİ
THE EFFECTS OF URINARY INCONTINENCE ON QUALITY OF LIFE AND EMOTIONAL STATE AND EXERCISE
AWARENESS IN FEMALE PATIENTS

Şahika Burcu KARACA, Ayşe Nur DEMİR

SYF /PAGE 138-144

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONU İÇİN VERİLEN İKİ FARKLI ARDIŞIK TEDAVİNİN ERADİKASYON
ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI
COMPARISON OF TWO DIFFERENT SEQUENTIAL TREATMENTS' HELICOBACTER PYLORI ERADICATION RATIOS

Aysun GÖNDEREN, Kamil GÖNDEREN, Mehmet YILDIZ

SYF /PAGE 145-148

TİBİA PLATO KIRIKLARINDA SCHATZKER VE AO / OTA SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİNE GÖRE ORTOPEDİ
VE TRAVMATOLOJİ ASİSTAN VE UZMAN HEKİMLER ARASINDAKİ GÜVENİRLİK ANALİZİ
RELIABILITY ANALYSIS OF SCHATZKER AND AO / OTA CLASSIFICATION SYSTEMS FOR TIBIA PLATEAU
FRACTURES BETWEEN RESIDENTS AND SPECIALIST PHYSICIANS OF ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY

Mehmet YÜCENS, Ahmet Nadir AYDEMİR

SYF /PAGE 149-152

ROMA 4 KRİTERLERİNE GÖRE İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU SUBTİPİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ
CORRELATION OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME SUBTYPE BASED ON THE ROME IV CRITERIA WITH BODY
MASS INDEX

Çağrı AKALIN

SYF /PAGE 153-157

SEROLOGIC INDICATORS OF HBV, HCV AND HIV IN HEMODIALYSIS PATIENTS IN VAN TRAINING AND
RESEARCH HOSPITAL
VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA HBV, HCV VE HIV SEROLOJİK
İNDİKATÖRLERİ

Merve Sefa SAYAR, Dilek BULUT, Aslı HAYKIR SOLAY

SYF /PAGE 158-161

BİR GENEL CERRAHİ UZMANININ PERKÜTAN ENDOSKOPIK GASTROSTOMİ DENEYİMİ; 90 OLGUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

THE PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY EXPERIENCE OF A SINGLE SURGEON; THE AUDIT OF 90 CASES

Mehmet KUBAT, Bahadır Osman BOZKIRLI

SYF /PAGE 162-166

THE MEJV VARIANTS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND THEIR CLINICAL
CORRELATIONS

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEJV VARYANLARI VE KLİNİK KORELASYONLARI

Ozkan VARAN, Hamit KUCUK, Hakan BABAĞLU, Nuh ATAS, Reyhan BİLİCİ SALMAN, Hasan SATİS, Mehmet Akif
OZTURK, Seminer HAZNEDAROĞLU, Berna GOKER, Abdurrahman TUFAN

SYF / PAGE 167-173

ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HIP FRACTURE SURGERY AND ITS IMPACT ON MORTALITY
KALÇA KIRIĞI CERRAHİSİ SONRASI AKUT BÖBREK HASARI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

Selma ALAGÖZ

Derleme / Review Report

SYF /PAGE 174-180

HİPOFİZ ADENOMLARINDA RADYOTERAPİ
RADIOTHERAPY FOR PITUITARY ADENOMAS

Gül GÜRSOY, Berrin DEMİRBAŞ ÇARMIKLI

Olgu Sunumu / Case Report

SYF /PAGE 181-183

SEKONDER İYİLEŞME İLE TEDAVİ EDİLEN BİR "APLAZİA KUTİS KONJENİTA" OLGUSU
AN APLASIA CUTIS CONGENITA CASE FOLLOWED BY SECONDARY HEALING

Nail ÖZDEMİR, Mustafa Eren YÜNCÜ

SYF /PAGE 184-186

İNTRAKRANİYAL HİPOTANSİYON HASTASINDA SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ
CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN THE CASE OF INTRACRANIAL HYPOTENSION

Ruhsen ÖCAL, Afşin Emre KAYIPMAZ

SYF /PAGE 187-189

SUPERIOR SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE WITH CHRONIC OTITIS MEDIA
KRONİK OTİTİS MEDİA İLE BİRLİKTE SÜPERİOR SEMİSİRKÜLER KANAL DEHİSANSI

Hatice ÇELİK, Mustafa İBAS

PREDİYABETTE ERKEN ATEROSKLEROZ BELİRTECİ E-SELECTİN

E-SELECTIN AS AN EARLY ATHEROSCLEROSIS MARKER IN PREDIABETES

İlknur Öztürk ÜNSAL¹, Nujen Colak BOZKURT², Evrim ÇAKIR³, Mustafa ÖZBEK¹, Erman ÇAKAL¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi

²İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Hastanesi

³Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :95-100

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2019 / April 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mayıs 2019 / May 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: Activation of endothelial dysfunction cascade and procoagulant pathways are one of the main pathophysiological mechanisms that leads to beta cell dysfunction, insulin resistance and vascular complications in prediabetes and diabetes. The present study aimed to investigate the relation between E-selectin and carotid intima media thickness (CIMT) in prediabetic patients.

METHODS: Seven patients, who were diagnosed with prediabetes on 75gr oral glucose tolerance test (OGTT) based on ADA criteria, were included in the present study. Sixty-six healthy volunteers were included as the control group. The patient and the control groups were examined in terms of E-selectin and fasting insulin levels. CIMT was measured by B-mode ultrasonography and HOMA-IR was calculated.

RESULTS: The mean E-selectin level was 35.19 (9.56-118.46) ng/mL in the prediabetic patient group and 16.60 (1.55-116.62) ng/mL in the control group. The difference between the groups was statistically significant (p=0.001). CIMT was statistically significantly higher in prediabetic patients group than control group (p<0.001, 0.62±0.10 mm and 0.54±0.09 mm respectively). In the prediabetic patients group a significant positive correlation was found between E-selectin and HbA1c (r=0.306, p=0.01), HOMA-IR (r=0.243, p=0.043), LDL-C (r=0.329, p=0.005), and TG (r=0.252, p=0.035) but there was a negative correlation with waist/hip ratio.

CONCLUSION: We found that E-selectin level, which is one of the markers of endothelial dysfunction, was increased in prediabetes. This result supports the idea that endothelial dysfunction and early stage atherosclerosis start in the prediabetic period.

Keywords: Prediabetes, atherosclerosis, e-selectin

ÖZET

AMAÇ: Endotel disfonksiyonu kaskadı ve prokoagülan yollarının aktivasyonu, prediyabet ve diyabette beta hücre fonksiyon bozukluğuna, insülin direncine ve vasküler komplikasyonlara yol açan ana patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Bu çalışmada prediyabetli hastalarda E-selektin ve karotis intima media kalınlığı (CIMT) arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: ADA kriterlerine göre 75gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile prediyabet tanısı konan 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Altmış altı sağlıklı gönüllü de kontrol grubu olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları E-selektin ve açlık insülin düzeyleri açısından incelendi. CIMT, B-mod ultrasonografi ile ölçüldü ve HOMA-IR hesaplandı.

BULGULAR: Prediyabetik hasta grubunda ortalama E-selektin seviyesi 35.19 (9.56-118.46) ng/ mL ve kontrol grubunda 16.60 (1.55-116.62) ng/mL idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). CIMT, prediyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p<0.001, 0.62 ± 0.10 mm ve 0.54 ± 0.09 mm). Prediyabetik hasta grubunda E-selektin ile HbA1c (r=0.306, p=0.01), HOMA-IR (r=0.243, p=0.043), LDL-C (r=0.329, p=0.005) ve TG (r=0.252, p=0.035) arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulundu, fakat bel/kalça oranı ile negatif bir korelasyon vardı.

SONUÇ: Prediyabette endotel disfonksiyonunun belirteçlerinden biri olan E-selektin düzeyinin arttığını bulduk. Bu sonuç endotel disfonksiyonunun ve erken evre aterosklerozun prediyabetik dönemde başladığı düşüncesini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Prediyabet, ateroskleroz, e-selectin

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is an important cause of morbidity and mortality that reduces quality of life and survival. Diabetes causes microvascular (nephropathy, retinopathy, and neuropathy) and life-threatening macrovascular complications such as atherosclerotic

cardiovascular diseases due to chronic hyperglycemia. In 2017, there were 425 million diabetics and 352 million people (7.3% of adults) with impaired glucose tolerance (İGT) worldwide. The prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing around the world. Accordingly, it was assumed that in 2045 the number

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

İlknur Öztürk ÜNSAL

Çağdaş sok No:76/9 Aydınlıkevler 06130 Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 596 29 22 Gsm: + 90 532 552 97 76 E-posta: ilknur_dr@yahoo.com

of diabetics will be 629 million and the number of people with impaired glucose tolerance will be 531 million (8.3%) (1). Prediabetes is the main risk factor for type 2 diabetes. The risk of diabetes is increased by 4 to 7 fold for impaired fasting glucose (IFG) and 6 fold for IGT as compared with people with normal glucose tolerance (2). Elevated glucose levels are a direct cause of atherosclerosis or clinical cardiovascular disease (CVD) (3-6). Chronic inflammation plays a key role in the progression of atherosclerosis and is closely related with endothelial dysfunction (7). Leukocytes passing into the vascular endothelium and migrating in the subendothelial area is the major process for the development of atherosclerosis. This is mediated by adhesion molecules expressed on the vascular endothelial cell surface. During inflammation, E-selectin plays an important part in recruiting leukocytes to the site of injury. VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) and ICAM-1 (interstitial cellular adhesion molecule-1) play a role in transendothelial migration and the firm attachment of leukocytes (8). E-selectin is a surface glycoprotein molecule that is activated by cytokines and expressed in endothelial cells (9). E- and P-selectin function in both early and advanced stages of atherosclerotic lesion development (10). Pathologic studies demonstrated that expression of cellular adhesion molecules is enhanced in both endothelial cells and other types of tissue. E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 are increased in the circulation over the course of inflammatory situation and are detected in the plasma (11-13). Previous studies have examined the relationship of E-selectin concentrations with carotid atherosclerosis and the risk of coronary heart disease, but the results were variable (14-17). CIMT is an important marker for atherosclerosis staging. It can be measured relatively simply and non-invasively, it is well suited for use in large-scale population studies. Measurement of the CIMT via B-mode ultrasonography provides easy evaluation of atherosclerosis. CIMT is an established measure of early atherosclerotic changes and is used as a surrogate endpoint of vascular outcomes in clinical trials (18,19). This parameter is included in European guidelines in the prevention of cardiovascular disorders. Similar to classic risk factors such as diabetes, hyperlipidemia and obesity, this is an independent risk factor for CVD. The present study aimed to investigate the relation of E-selectin with insulin resistance, CIMT, and cardiovascular risk factors in prediabetes.

MATERIALS AND METHODS

Study population

Seventy patients with prediabetes were included in the study. Sixty-six volunteers were included as the control group. Participants who had overt diabetes mellitus, CVD or hypertension history, and younger than 18 years old were not included in this study. None of the prediabetic patients had not received lipid-lowering medications. The study was performed at the Endocrinology Department of Diskapi Yildirim Beyazit

Training and Research Hospital between January 2012 and July 2012. The protocol was approved by the local Ethics Committee and all participants provided written informed consent before the study procedures. Categories of glucose tolerance were defined according to American Diabetes Association (ADA) criteria (20). Prediabetes is defined by an elevated fasting plasma glucose (FPG) concentration between 100-125 mg/dL or elevated 2-hour plasma glucose concentration between 140-199 mg/dL after a 75-g glucose load in the oral glucose tolerance test (OGTT) in the presence of an FPG concentration <126 mg/dL. None of the patients with prediabetes had received metformin.

Clinical and biochemical evaluation

All participants (prediabetics and controls) underwent physical examinations, anthropometric measurements, biochemical screening, and their history of medications or cardiovascular disease was investigated. BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). The waist circumference was measured at the narrowest level between the costal margin and iliac crest, and the hip circumference was measured at the widest level over the buttocks while the subjects were standing and breathing normally. Blood samples were taken in the morning between 8.00 AM and 11.00 AM from each patient after a 12-h overnight fasting to determine insulin and glucose levels. Fasting serum insulin levels were measured using a chemiluminescent immunoassay (Advia Centaur XP, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown USA). Insulin resistance was calculated using the homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) (21) with the following formula: fasting plasma glucose (mmol/L) \times fasting serum insulin (mU/mL)/22.5. The cut-off value was taken as 2.7 for HOMA-IR. HbA1c was measured by high performance liquid chromatography (HPLC). The total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglyceride (TG) were determined with enzymatic colorimetric assays by spectrophotometry (BioSystems S.A., Barcelona, Spain). The Friedewald formula was used to calculate the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

Measurement of Carotid Atherosclerosis

Measurement of CIMT provides easy evaluation of atherosclerosis. CIMT was measured via high-resolution B-mode ultrasonography using a 13-MHz linear probe (Hitachi EUB 7000 HV). Three arterial wall segments of the common carotid artery were measured bilaterally after imaging from a fixed lateral transducer angle and designated as mean CIMT. The IMT was defined as the distance from the leading edge of the lumen-intima interface to the leading edge of the media-adventitia. To avoid subjective error, CIMT measurements were taken by the same person.

Measurement of E-selectin

Fasting blood samples were taken from the participants and centrifuged. Serum samples were stored frozen

at -80°C until the day of analysis. Serum E-selectin levels were measured on all samples using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Invitrogen, USA). The microplate in the kit was precoated with anti-E-selectin antibody. E-selectin present in the sample or standard binds to antibodies adsorbed in the microwells. Horseradish peroxidase (HRP) was added, which binds to E-selectin captured by the first antibody. Following incubation and a wash step, substrate solution was added to the wells. The reaction was terminated by the addition of acid, and absorbance was measured at 450 nm. The analytical range was 0.33-50 ng/mL. The calculated overall coefficient of variation was 5.4%. The calculated overall coefficient of variation was 6.0%.

Statistical Analyses

Descriptive values of data are presented as mean±SD, median (minimum-maximum), number and % frequencies. The data were evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test and those with a homogenous distribution were analyzed using parametric tests (Student t-test) whereas non-parametric tests (Mann Whitney U test) were used for those with a non-

homogenous distribution. The difference between groups for qualitative variables was evaluated using the Chi-square test. The correlation analyses were performed using Pearson's and Spearman's correlation tests. A p value lower than 0.05 was considered as the level of statistical significance, and calculations were made using Predictive Analytics Software (PASW) (SPSS, version 18).

Results

The demographic characteristics and biochemical parameters of the patients with prediabetes and the control subjects are shown in Table 1. Serum E-selectin levels were significantly elevated in patients with prediabetes compared with the control subjects (p=0.001, **Table 1**). The mean HbA1c was 5.69±0.48% in the prediabetic group. Similarly, CIMT was statistically significant higher in prediabetic patients groups (0.62±0.10 mm and 0.54±0.09 mm respectively, p<0.001). The total cholesterol, LDL-C, and TG levels were statistically significant elevated in prediabetic patients group compared with the control group (Table 1). Correlation analysis revealed a relation between E-selectin and weight (r=0.239, p=0.005), fasting blood glucose (r=0.236, p=0.006), total cholesterol

Table 1 Demographic characteristics and biochemical data of prediabetic patients and control subjects

	Prediabetic patients (n=70)	Control (n=66)	p
Age (year)	46.27±9.50	43.87±10.20	0.160
Gender (%)			
Female	29 (%41,4)	38(%57,6)	0.086
Male	41(%58,6)	28(%42,4)	
Height (cm)	165.58±9.9	163.28±8.0	0.138
Weight (kg)	82.81±16.08	75.04±11.09	0.001
BMI (kg/m²)	30.19±5.40	28.68±3.42	0.055
Waist circumference (cm)	106.11±11.45	93.68±11.56	<0.001
Hip circumference (cm)	106.50±11.52	107.37±9.06	0.623
Waist/Hip Ratio	1.00±0.09	0.87±0.06	<0.001
E-selectin (ng/mL)*	35.19 (9.56-118.46)	16.60 (1.55-116.62)	0.001
CIMT (mm)	0.62±0.10	0.54±0.09	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dl)	107.88±13.67	88.93±8.71	<0.001
Insulin (µIU/ml)*	10.31(2.05-42.84)	10.00(5.00-23.70)	0.846
HOMA-IR*	2.50(0.51-9.94)	2.11 (1.00-5.20)	0.254
Total cholesterol (mg/dL)	207.80±26.04	198.57±28.17	0.049
LDL-C (mg/dL)*	136.0(59.0-158.0)	123.50(47.0-157.0)	0.001
HDL-C (mg/dL)	42.07±7.50	47.36±10.11	0.001
TG (mg/dL)	175.94±70.98	147.57±66.15	0.017

Data with parametric distribution are presented as mean±SD.

*Data with non-parametric distribution are presented as median (minimum-maximum).

CIMT, carotid intima media thickness; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride

($r=0.409$, $p<0.001$), LDL-C ($r=0.445$, $p<0.001$), and TG ($r=0.362$, $p<0.001$) and in all participants, but negative correlation was found between E-selectin HDL-C ($r=-0.298$, $p<0.001$) in all participants. In the prediabetic group, e-selectin was correlated positively with HbA1c ($r=0.306$, $p=0.01$), HOMA-IR ($r=0.243$, $p=0.043$), LDL-C ($r=0.329$, $p=0.005$), TG ($r=0.252$, $p=0.035$) and negatively correlated with waist/hip ratio ($r=-0.393$, $p=0.001$). Moreover, a statistically significant relation was determined between CIMT and age ($r=0.572$, $p<0.001$), weight ($r=0.352$, $p=0.003$), BMI ($r=0.394$, $p=0.001$), waist circumference ($r=0.413$, $p<0.001$), fasting blood glucose ($r=0.411$, $p<0.001$), HOMA-IR ($r=0.242$, $p=0.044$), total cholesterol ($r=0.242$, $p=0.044$), or TG ($r=0.268$, $p=0.025$), in patients with prediabetes. CIMT was found as an independent variable by multiple regression analysis ($p=0.001$) (Table 2).

Table 2. Regression analysis of lipid profile outcome in the prediabetic patients and control group

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.forEXP(B)	
					Lower	Upper
CIMT	6,688	2,090	,001	802,758	13,342	48300,384
E-Selectin	,002	,008	,762	1,002	,987	1,018
LDL-C	,014	,010	,177	1,014	,994	1,034
HDL-C	-,050	,026	,053	,951	,904	1,001
TG	-,001	,003	,876	,999	,993	1,006

CIMT, carotid intima media thickness; **LDL-C**, low-density lipoprotein cholesterol; **HDL-C**, high-density lipoprotein cholesterol; **TG**, triglyceride

DISCUSSION

The endothelium is the largest organ in the body and secretes numerous important physiologic and pathophysiologic inflammatory mediators. Acute and chronic inflammation is also associated with endothelial dysfunction (22,23). Endothelial dysfunction occurs due to chronic exposure to various stressors, which result in chronic inflammation such as oxidative stress and impaired nitric oxide production. In addition, hyperglycemia-related production of advanced glycation end products (AGE) leads to endothelial dysfunction. A series of biochemical and mechanical events over the course of the development of diabetes results in endothelial dysfunction and vascular inflammation. In patients with type 2 diabetes mellitus, the major cause of mortality and morbidity is CVD. Patients with type 2 diabetes mellitus have an increased risk for premature atherosclerosis. Atherosclerosis and coronary artery disease may be inflammatory conditions and E-selectin plays a key role in the initial process of inflammation. Observational studies have shown that elevated levels of E-selectin have been observed in acute myocardial infarction, coronary heart disease, restenosis following peripheral arterial angioplasty, and stable or unstable angina (24-27). Increased concentrations of plasma

adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin have been detected in patients with developing diabetes and atherosclerosis. An increased plasma concentration of adhesion molecules has been suggested as a marker of early atherosclerosis (28). Expression of E-selectin, ICAM-1, von Willebrand factor (vWF) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1), which appears due to endothelial cell activation, is enhanced in both patients who are prediabetic and diabetic (29-31). The present study confirms that serum levels of E-selectin were increased in patients with prediabetes, and demonstrates that elevated circulating serum levels of E-selectin may provide important prognostic information for patients with prediabetes. Endothelial dysfunction is a well-recognized consequence of diabetes that leads to both micro- and macrovascular disease complications (32). However, endothelial dysfunction may occur before the onset of diabetes. This may result in diabetes by facilitating glucose dysregulation and insulin resistance (33-35). Prediabetes was initially recognized as a condition associated with increased risk of progression to type 2 diabetes mellitus. Prediabetes, as with type 2 diabetes, is characterized particularly by impaired insulin secretion, and insulin resistance. Processes that lead to endothelial dysfunction and vascular inflammation are potentialized in the presence of insulin resistance, and form the basis for micro- and macrovascular complications of diabetes (36). There is no certain plasma glucose threshold for the development of microangiopathy. As compared with individuals with normal glucose tolerance, the prevalence of microangiopathic complications such as nephropathy (e.g. microalbuminuria, increased GFR), retinopathy, and neuropathy is increased in the prediabetic period (37-42).

Reynolds et al. showed that E-selectin and adiponectin were found to serve as independent predictors of carotid plaque (43). The threshold value for IMT is considered to be 0.9 mm. An increase in IMT over the threshold value indicates progression of atherosclerosis. A positive correlation has been reported between IMT and degree of atherosclerotic changes (19). Sakurai et al identified a positive association of serum levels of E-selectin and hsCRP with carotid atherosclerosis, and E-selectin levels were significantly associated with carotid wall thickening and were strongly associated with the presence of heterogeneous plaque. Zemlin AE et al. showed that E-selectin concentrations were raised in hyperglycemic subjects, no relationship was observed between these E-selectin concentrations and CIMT (44). Similarly Leinonen et al. found that E-selectin levels were higher in diabetics, but not associated with CIMT (45). Babar et al. showed that adolescents with type 1 DM who exhibit significantly elevated HbA1c experience a greater degree of vascular oxidative stress and endothelial dysfunction as seen with elevated E-selectin. This study also shows that E-selectin can be used as a marker of oxidative stress to identify patients with suboptimal glycemic control. Furthermore, CIMT, arterial stiffness and fibrinogen increased with rising HbA1c, indicating that suboptimal glycemic control in

adolescence is associated with endothelial dysfunction and early atherosclerosis. This indicates that as the glycemic control worsens, the degree of oxidative stress, endothelial dysfunction, CIMT and arterial stiffness would also increase (46). In our study, a surrogate marker of early atherosclerosis, which CIMT was significantly higher in the prediabetic groups than in the control group. However, we determined no significant relation between CIMT and serum E-selectin concentration. The probable cause of this is that our patients are prediabetic and have not poor glycemic regulation.

Obesity is an important risk factor for developing diabetes mellitus. The relative risk of type 2 diabetes for the 90th percentile of body mass index (BMI) (BMI=29.9 kg/m²) versus the 10th percentile (BMI=20.1 kg/m²) was 11.2 (46). Studies have demonstrated that obesity is a state of chronic inflammation significantly associated with increased plasma concentrations of CRP, IL-6, TNF- α , ICAM-1, and VCAM-1 and E-selectin. Obesity causes insulin resistance and the release of proinflammatory and procoagulant substances from adipose tissue by activating the inflammation cascade (47). Our study showed that E-selectin levels were significantly associated with HOMA-IR and negatively correlated with waist/hip ratio in patients with prediabetes. Excess adipose tissue releases excess fatty acids and a variety of adipokines that seemingly elicit metabolic risk factors that predispose to both diabetes and CVD. Although further work is needed, it seems clear that these biomarkers are predictors of increased morbidity in patients who are prediabetic or diabetic.

In conclusion, E-selectin is one of the markers of endothelial dysfunction in circulation. Therefore, measurement of such biomarkers in the circulation enables early diagnosis and treatment and also gives physicians a chance to determine new therapeutic goals. This might reduce the risk for development and appearance of disease-related potential complications.

Acknowledgements :None

Conflicts of interest: There are no conflicts of interest for all authors.

REFERENCES

- 1.) Cho NH, Kirigia J, Mbanya JC et al. IDF Diabetes Atlas. Eighth edition, 2017. www.diabetesatlas.org
- 2.) Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305–312.
- 3.) Chait A, Bornfeldt KE. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia? *J Lipid Res* 2009; 50: 335–339.
- 4.) Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999;22:233–240.
- 5.) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–78.
- 6.) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, for the NHANES II and NCEP Investigators. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–1214.
- 7.) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 19-26;420(6917):868-74.
- 8.) Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994;8:504–512.
- 9.) Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA Jr, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989;243: 1160–1165.
- 10.) Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102: 145–152.
- 11.) Ballantyne CM, Mainolfi EA, Young JB et al. Relationship of increased levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 after heart transplantation to rejection: human leukocyte antigen mismatch and survival. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:597–603.
- 12.) Nakai K, Itoh C, Kawazoe K et al. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlated with expression of VCAM-1 mRNA in the human atherosclerotic aorta. *Coron Artery Dis*. 1996;6:497–502.
- 13.) Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today*. 1993;14:506–512.
- 14.) Blann AD, Farrell A, Picton A, McCollum CN. Relationship between endothelial cell markers and arterial stenosis in peripheral and carotid artery disease. *Thromb Res*. 2000; 97:209–216.
- 15.) Blann AD, Amiral J, McCollum CN. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in ischaemic heart disease. *Br J Haematol*. 1996; 2:263–265.
- 16.) Porta B, Baldassarre D, Camera Met al. ; MIAMI Study Group. E-selectin and TFPI are associated with carotid intima-media thickness in stable IHD patients: the baseline findings of the MIAMI study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;4:320–328.
- 17.) Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al. E Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96:4219–4225.
- 18.) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437.
- 19.) Knapp M, Lisowska A, Sobkowicz B, Tycinska A, Sawicki R, Musial WJ. perfusion and intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Advances in Medical Sciences*. 2013; 58: 44–49.
- 20.) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S13–S28.
- 21.) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- 22.) Hingorani AD, Cross J, Kharbada RK et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102:994–999.
- 23.) Bacon PA, Raza K, Banks MJ, Townend J, Kitas GD. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int Rev Immunol* 2002; 21:1–17.
- 24.) Wang X, Zhang J, Du X, Song M, Jia C, Liu H. Association of A561C and G98T Polymorphisms in E Selectin Gene with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8: 79301.
- 25.) Squadrito F, Saitta A, Altavilla Det al. Thrombolytic therapy

- with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction. *Inflamm Res* 1996;45: 14–19.
- 26.) Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1996; 4219–4225.
- 27.) Belch JJ, Shaw JW, Kirk G et al. The White blood cell adhesion molecule E-selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1997;95:2027–2031.
- 28.) Bluher M, Unger R, Rassoul F et al. Relation between glycaemic control, hyperinsulinemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:210–216.
- 29.) Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004;291:1978–1986.
- 30.) Thorand B, Baumert J, Doring A et al. Association of cardiovascular risk factors with markers of endothelial dysfunction in middle-aged men and women. Results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *Thromb Haemost*. 2006;95:134–141.
- 31.) Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1186–1193.
- 32.) Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiological perspective. *Diabetes*. 1995;44:721–726.
- 33.) Rossi R, Cioni E, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy post menopausal women. *Diabetes Care*. 2005;28:702–707.
- 34.) Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55:530–537.
- 35.) Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Mini review: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144:2195–2200.
- 36.) Ferrannini E, Gastaldelli A, Izzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:327–339.
- 37.) Tikellis G, Wang JJ, Tapp R et al. The relationship of retinal vascular calibre to Diabetes and retinopathy: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2007;50:2263–2271.
- 38.) Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper Ca, Zimmet PZ, Shaw JE. Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008;31:1349–1354.
- 39.) Sprague RS, Ellsworth ML. Vascular disease in pre-diabetes: new insights derived from systems biology. *MoMed* 2010;107:265–269.
- 40.) Singleton JR, Smith AG, Russell JW et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867–2873.
- 41.) Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1113–1118.
- 42.) Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:633–643.
- 43.) Reynolds HR, Buyon J, Kim M et al. Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis* 2010; 210: 569–574.
- 44.) Zemlin AE, Matsha TE, Kengne AP, Hon GM, Erasmus RT. Correlation of E-selectin concentrations with carotid intima-media thickness and cardio-metabolic profile of mixed ancestry South Africans: a cross-sectional study. *Ann Clin Biochem*. 2017 Jan;54(1):92–100.
- 45.) Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, et al. Low-grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Int Med* 2004; 256: 119–127.
- 46.) Babar G, Clements M, Dai H, Raghuvveer G. Assessment of biomarkers of inflammation and premature atherosclerosis in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 25;32 (2):109–113.
- 47.) Carey VJ, Walters EE, Colditz GA et al. Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:614–619.
- 48.) Hartge MM, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007;4: 84–88.

HAYVAN SALDIRISINA BAĞLI BAŞ VE BOYUN BÖLGESİ YARALANMALARI: KLİNİK DENEYİMLERİMİZ

HEAD AND NECK INJURIES DUE TO ANIMAL ATTACKS: OUR CLINICAL EXPERIENCES

Koray GÜRSOY¹, Galip Gencay ÜSTÜN¹, Fethiye Berna Göktaş DEMİRCAN², Uğur KOÇER¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

²Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Düzce, TÜRKİYE

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :101-107

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

AMAÇ: Baş ve boyun bölgesinin yaralanmaları, fiziki, işlevsel ve psikolojik problemlere ve kalıcı yüz deformitelerine neden olabilir. Bu yazıda, farklı hayvan saldırılarına bağlı baş ve boyun bölgesinde defekt nedeni ile kliniğimize başvuran hastaların değerlendirilmesi ve deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği' ne 2006-2018 tarihleri arasında hayvan saldırısına bağlı baş ve boyun bölgesi yaralanması nedeniyle başvuran ve rekonstrüksiyon için cerrahi müdahale ihtiyacı olan 16 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, yaralanma biçimleri ve uygulanan cerrahi tedaviler değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 16 hastada 24 bölge onarımı yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 18,8 (3-64 yaş) ve Kadın / Erkek oranı 2,2/1 idi. Kliniğimize en sık köpek saldırısına bağlı hastalar başvururken (10/16), eşek, ayı ve at saldırısına maruz kalmış hastalar azalan sıklıkla bu grubu izlemekteydi. En fazla onarım yapılan bölge perioral (8/24), sonrasında azalan sıklık oranlarına göre skalp (5/24), malar (5/24), periorbital (2/24), burun (2/24), kulak (1/24) ve boyun (1/24) bölgesi idi. Hastaların 3 tanesinde fraktür izlenmiş ve erişkin hastalarda çocuk hastalara göre daha fazla fraktür olduğu görülmüştür (p=0.036). Tüm yaralanmaların 17 si direkt sütürasyonla yapılırken, 6 si lokal fleplerle ve 1 tanesi de serbest flep ile onarıldı.

SONUÇ: Hayvan saldırılarına bağlı baş boyun bölgesi yaralanmalarında güncel yaklaşım, bu çalışmada da tercih edildiği gibi erken müdahale edilmesi ve irrigasyon ve debridmanı takiben primer onarım yönündedir. Büyük hayvan yaralanmalarında hastalar fraktür açısından değerlendirilmelidir. Komplikasyon oranları da dikkate alındığında, primer kapama, akılcı antibiyotik kullanımı, kuduz ve tetanoz profilaksisi bu grup hastada etkin gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Baş,boyun,hayvan,saldırısı,ısırık

ABSTRACT

INTRODUCTION: Head and neck injuries may end up with physical, functional and psychological problems besides persistent facial deformities. This study aimed to review the management of patients who were admitted to our department due to animal attack to head and neck region

MATERIAL AND METHOD: Sixteen patients who were admitted to Ankara Training and Research Hospital, Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Department between 2006-2018 due to animal attack to head and neck region and managed by surgical intervention were included in this study. Demographic features, type of injuries and type of surgical managements are reviewed in here.

RESULTS: Twenty four lesions of sixteen patients were operated. Mean age of the patients was 18.8 (3-64) and female/male ratio was 2.2/1. Most of the patients were injured due to dog attack (10/16) while others were due to donkey, bear and horse attack in order of frequency. The most injured part was perioral region (8/24) while scalp (5/24), malar (5/24), periorbital (2/24), nasal (2/24), ear (1/24) and neck (1/24) region were the others. There were fractures in three patients and fractures were found to be statistically significantly higher in adult patients compared to children (p=0.036). Seventeen of the injuries were managed by direct suture, while six were treated with local flaps and one by free flap.

CONCLUSION: Current management strategy in animal attacks to head and neck region consists of early management, irrigation and debridement of the wound followed by primary repair of the lesion, as preferred in the current study. The patients attacked especially by large animals should be evaluated for the presence of fractures. Primary repair, rational use of antibiotics, tetanus and rabies prophylaxis, all together seem to be effective with the least complication rates in this group of patients.

Keywords: Head, neck, animal, attack, bite

GİRİŞ

Baş ve boyun bölgesinin hayvan saldırısı ve ısırığına bağlı yaralanmaları önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) raporlarına göre dün-

ya genelinde yılda yaklaşık 10 milyon insanın hayvanlar tarafından saldırıya uğradığı ve ısırıldığı raporlanmış (1). Saldırıların profili ülkelere ve bölgelere göre değişiklik göstermekle beraber insidans ABD'de ve Avrupa'da 140-

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Koray GÜRSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, 06230, Ankara, TÜRKİYE

Gsm: +90 532 656 60 17 E-posta: drkoraygursoy@gmail.com

175 ısırık / 100.000 kişi olarak raporlanmıştır (2). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin verilerine göre, yıllık yaklaşık 4,5 milyon kişi köpekler tarafından ısırılmakta ve bunların da yaklaşık beşte biri yaralanmaları dolayısıyla medikal tedaviye gereksinim duymaktadır (2-4). ABD'de tüm acil başvurularının yaklaşık %1' inin köpek ısırığına bağlı olduğu bilinmekte (1) ve her yıl sadece köpek saldırılarında çoğunluğu çocuk olan 20-35 arasındaki kişi hayatını kaybetmektedir (5). Hayvan saldırılarına bağlı yatarak tedavi gerektiren vakaların maliyeti ABD için yıllık yaklaşık 100 milyon dolar, Birleşik Krallık'ta ise yaklaşık 10 milyon sterlidir (5, 6).

Hayvan ısırığına bağlı yaralanmalar, dünya genelinde oldukça siktir ve etiyolojide farklı hayvan grupları rol oynayabilmektedir. Baş ve boyun bölgesinde hayvan ısırığına bağlı yaralanmalar fiziki, işlevsel ve psikolojik problemlere ve kalıcı yüz deformitelerine neden olabilmektedir. Bu yaraların derinliği ısırık kuvvetine bağlıdır ve minör çiziklerden cilt ve derin doku yaralanmalarına ve bazen de yüz kemiklerinin kırıklarına neden olabilen derinlikte ve güçte olabilmektedir (1, 7).

Hayvan ısırıkları, ezilme yaralanması ile birlikte doku devitalizasyonu oluşturur. Bu yaralanmalar genellikle yüzeysel abrazyon, yırtılma ve ezilme tarzı yaralanmalar olmakla beraber nadiren de olsa majör doku kaybına neden olan sıyrılmaya yaralanmalarına hatta alttaki kemik dokusunda hasara neden olabilen yaralanmalara neden olabilmektedir (8). Hayvan saldırılarına bağlı yaralanmaların yaklaşık % 70-80' i el, kol ve bacakları içerirken, yaklaşık % 10-30 kadarı da baş ve boyun bölgesini içermektedir. Çocukların yüz, boyun ve baş kısımlarından ısırılma olasılığı yetişkinlere oranla çok daha yüksektir. Baş boyun bölgesine bağlı yaralanmaların üçte ikisi 10 yaşın altındaki çocukları içermekte, 5 yaşın altındaki ısırık yaralanmalarının % 90' ı yüz ve boynun ön yüzünü içermektedir. Enfeksiyon daha çok onarımı 24 saatten daha fazla zaman sonrasında yapılan vakalarda görülmektedir (8, 9).

Hayvan ısırıkları sonrasında oluşan yaraların kapatılması konusunda literatürde çeşitli modaliteler bulunmaktadır (5). Geleneksel olarak yaraların kapatılması gerektiği önerilmekte ve sütüre edildiği takdirde enfekte olacağı düşünülmeyle beraber, hayvan ısırıklarının sütüre edilmesinin enfeksiyon riskini muhakkak artırmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 10-12). Yaraların sekonder iyileşmeye bırakılması çirkin görünümü skarlara ve fonksiyonel kayıplara neden olabilmektedir (13). Bu hastalar ilk müdahalelerini genellikle hastanelerin acil servislerinde almakta ve sonrasında derin ve yaygın yaralanmalar, yüz, kemik ve eklem içeren yaralanmalar ve enfekte yaralanmalar değerlendirilme, takip ve tedavileri için plastik cerrahlara danışılmaktadır (14).

Bu çalışmada, farklı hayvan saldırılarına bağlı baş ve boyun bölgesinde defekt nedeni ile kliniğimize başvuran ve onarım için yatış kararı verilip ameliyathane

şartlarında müdahale edilen hastaları retrospektif olarak incelemeyi ve klinik tecrübelerimizi aktarmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 25.04.2019 tarih ve 2/2019 Karar No ile etik kurul kararı almış ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak planlanmıştır.

Bu çalışmada, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğine 2006-2018 tarihleri arasında hayvan ısırığı ve saldırısına bağlı baş ve boyun bölgesinde yaralanması olan ve rekonstrüksiyonları için cerrahi müdahale ihtiyacı olan 16 hasta; cinsiyet, yaş, saldıran hayvan cinsi, sahipli olup olmaması, saldırının nerede gerçekleştiği, yaralanma bölgesi, evresi, onarım şekli, onarım zamanı, komplikasyon, revizyon cerrahisi ihtiyacı açısından retrospektif olarak incelendi. Baş ve boyun bölgesi; perioral, periorbital, malar, nazal, kulak, skalp ve boyun olarak alt bölgelere ayrıldı. Çalışmaya Lackmann Sınıflaması'na (Şekil.1) göre Evre 2 ve daha ağır yaralanması olan hastalar dahil edildi. Bütün hastalarımıza antibiyotik profilaksisi (Parenteral uygulama için ampicilin sodyum/ sulbaktam sodyum; PO uygulama için amoksisilin / klavulanat sodyum) verildi. Kuduz ve tetanoz immünizasyonu kararı güncel klavuzlara uygun olarak Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü tarafından uygulandı. Her hastadan aydınlatılmış onam formları alındı. Bütün hastalarımıza uygun cerrahi debridman, en az 3000 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu ile bol irrigasyon ve yabancı dokuların uzaklaştırılmasını takiben onarımlar gerçekleştirildi.

Şekil 1: Lackmann Sınıflaması

I	Kas içermeyen yüzeysel yaralanma
II	Kas içeren derin yaralanma
III	Kas içeren derin yaralanma ve doku defekti
IVa	Evre III ile beraber damar veya sinir yaralanması
IVb	Evre III ile beraber kemik yaralanması veya organ defekti

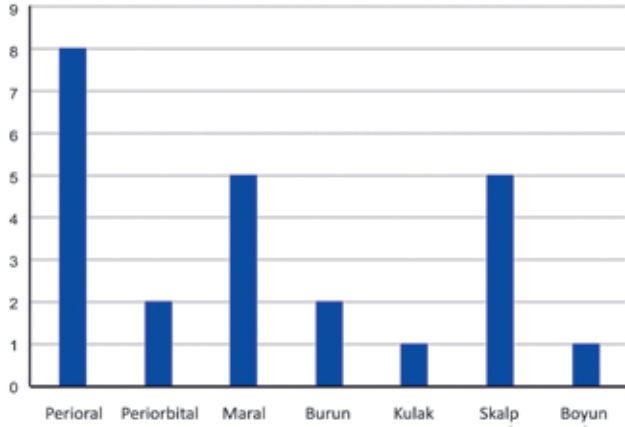
İstatistiksel Analiz

Hastalardan toplanan bilgiler SPSS 21.0 paket programına girilerek veri kümesi oluşturuldu ve istatistiksel analizler yapıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (Frekans ve Yüzdeler) belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare veya Fisherin exact testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

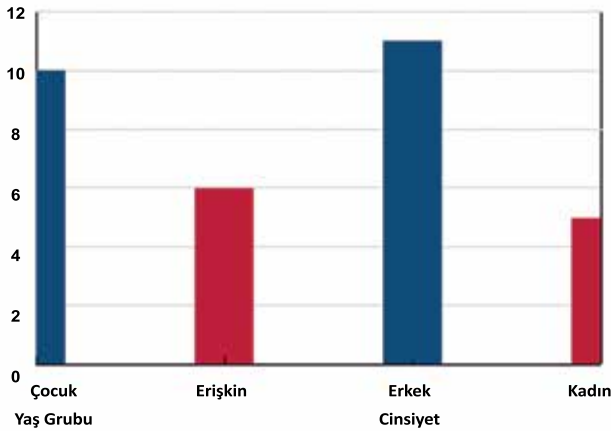
Hastaların; 11 tanesi (%69' u) erkek, 5 tanesi (%31' i) kadındı. Hastaların; yaş ortalaması 18,8 (3-64 yaş) olarak bulundu. 9 hasta 10 yaş altı çocuk yaş grubundandı.

(Şekil 2) Hastaların 4/16 'sı polikliniğe kendi imkanları ile başvurmuş, diğerleri (12/16) acil servisten konsülte edilmiştir. Yaralanmanın gerçekleştiği zaman ve ilk müdahalenin yapılması arasında geçen zaman 2 – 11 saat arasında değişmektedir. 15 hasta tek seans ameliyat ile tedavi edilirken, skalp avülsiyonu yaralanması olan bir hasta 3 defa opere edilmiştir.



Şekil 2. Yaralanma bölgelerinin dağılımı.

Yaralanmaya neden olan hayvan türü değerlendirildiğinde; en çok köpek saldırısının (10/16) olduğu görüldü.

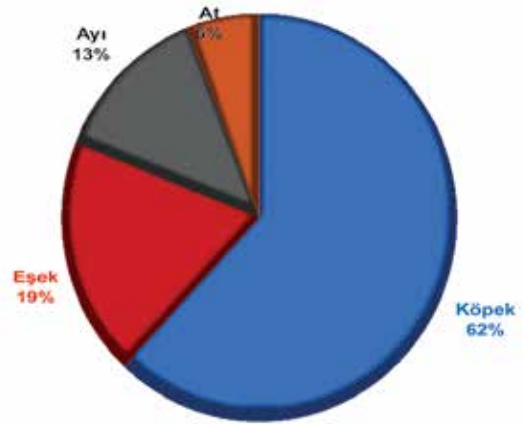


Şekil 3. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.

dü. Saldıran hayvan 3 hastada eşek, 2 hastada ayı, 1 hastada ise at idi. (Şekil 3) At ve ayı saldırılarının sadece erişkin hasta grubunda olduğu, köpek saldırılarının da çocuklarda erişkin yaş grubuna göre anlamlı daha fazla olduğu görüldü ($p=0,025$). Saldırıların 7 / 16 sı sahipsiz hayvanlar tarafından gerçekleştirildi. Sahipli hayvanların neden olduğu saldırılar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Saldıran hayvanın sahipli olup olmaması ile mağdurun yaş grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p=0,633$)

Saldırı yeri değerlendirildiğinde; saldırıların 12 sinin kırsal alanda, 4 tanesinin ev içinde gerçekleştiği görüldü. Kırsalda erkeklere saldırının daha fazla ve ev içinde kadınlara saldırının daha fazla olduğu görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,063$). Saldırı yeri ile vakaların erişkin veya çocuk olması arasında da anlamlı fark bulunmadı.

Yaralanma bölgeleri değerlendirildiğinde; 16 hastamızın toplam 24 bölgesinde yaralanma görüldü. En fazla yaralanmanın perioral bölgede (8/24) olduğu gözlemlendi. Sonrasında en sık yaralanma görülen bölge skalp ve malar bölge olarak gözlemlendi. En fazla perioral ve skalp yaralanmasına neden olan hayvan türünün köpek olduğu görüldü. (Şekil 4) Ayı saldırısı nedeni ile gerçekleşen saldırılar ısırma olmayıp pençe yaralanması idi.



Şekil 4. Saldıran hayvan türünün dağılımı.

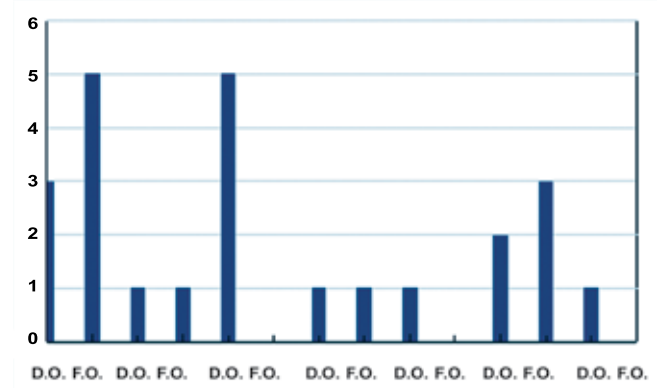


Resim 1. Köpek saldırısına bağlı perioral bölge defekti oluşan hasta (a). Alt dudak defekti mukozal ilerletme flebi ile üst dudak defekti direkt sütürasyonla onarıldı (b, c).

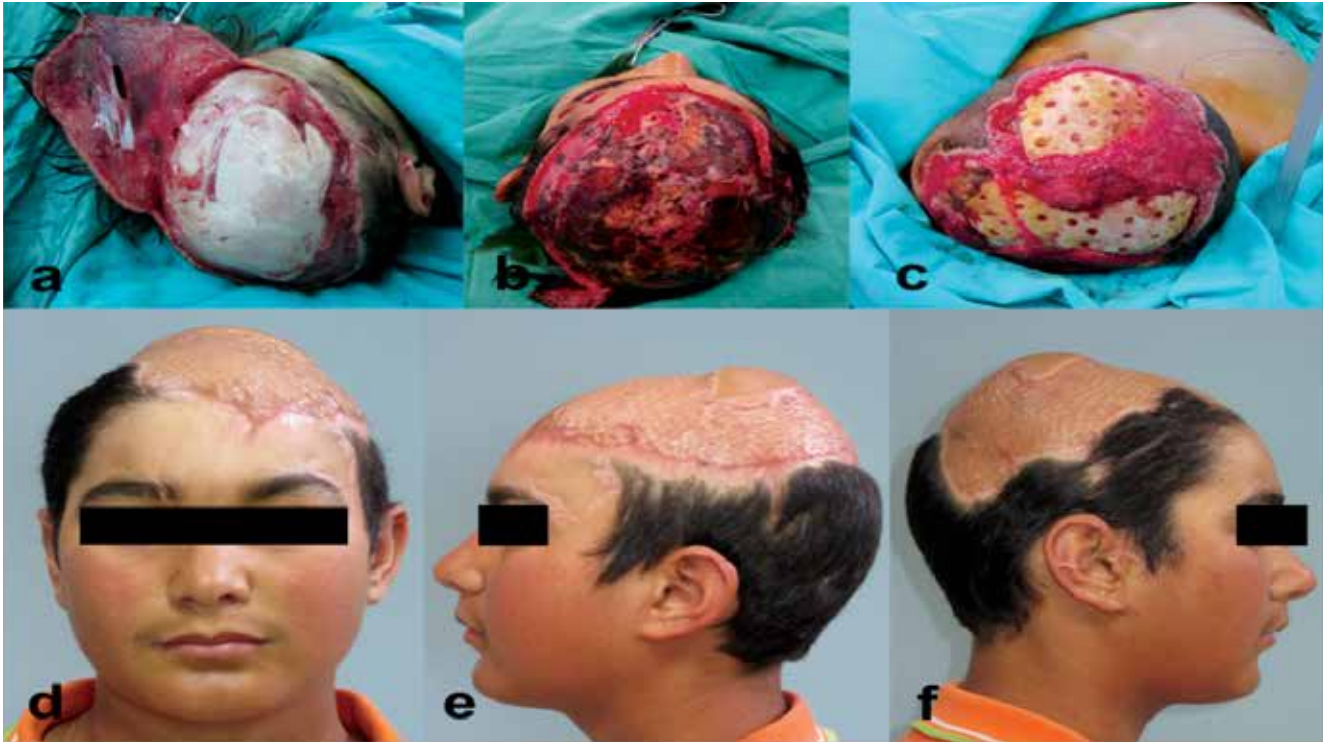
Bunlardan bir tanesinde sadece perioral defekt varken, diğerinde maksilla ön duvar defekti ve sağ orbital perforasyonu da içeren periorbital, nazal, malar ve perioral defekti mevcuttu. At ısırması sonrası başvuran hastada skalp ve kulak yaralanması mevcuttu. 3 hastamızda fraktür izlendi. Bunlardan 2 tanesi eşek ısırması sonrası gerçekleşen mandibula fraktürü idi. Erişkinlerde çocuk hasta grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla fraktür gözlenmiştir. ($p<0,05$)

Yaralanmaları Lackmann sınıflamasına göre değerlendirildiğimizde; 16 hastada görülen 24 yaralanma bölgesinin 13 tanesi evre 2, 8 tanesi evre 3 ve 3 tanesi de evre 4b olduğu görüldü. Onarım yöntemi değerlendirildiğinde; perioral bölge defekti olan 8 hastamızın 3 tanesi direkt sütürasyon, 5 tanesi lokal fleplerle (**Resim 1**); periorbital defekti olan hastalarımızın 1 tanesi direkt sütürasyon, diğeri lokal fleple; yanak bölgesinde yaralanması olan 5 hastamızın defektleri direkt sütürasyonla; burun bölgesinde defekti olan 2 hastamızın bir tanesi direkt sütürasyon diğeri lokal fleple; kulak yaralanması olan hastamız direkt sütürasyon; boyun bölgesi defekti olan hastamız direkt sütürasyon ve skalp yaralanması olan 5 hastamızın 2 tanesi direkt sütürasyon, 2 tanesi avülse fleplerin adaptasyonu ve lokal fleplerle, ve saçlı derisinin yaklaşık %50 si çok parçalı ve avülse olan ve erken dönemde avülse fleplerin direkt sütürasyonu yapılan bir hastamızda fleplerde nekroz gelişmesi nedeniyle post operatif 5. gününde ameliyathane şartlarında tekrar

değerlendirildi, debridman ve tabula eksternaya trepanasyon uygulandı. Takiplerinde yeterli granülasyon dokusunun gelişmemesi üzerine onarım serbest latissimus dorsi kas flebi ile yapıldı (**Şekil 5, Resim 2**). Fraktür açısından değerlendirildiğinde maksilla defekti için kemik onarımı yapılmazken, eşek saldırısı sonrasında gerçekleşen mandibula fraktürleri için açık redüksiyon ve 2,0 mm miniplak sistemleri ile internal fiksasyon uygulandı. Eşek saldırılarında istatistiksel olarak daha fazla fraktür gözlenmiştir.



Şekil 5. Defektlerin onarım yöntemlerinin dağılımı. (D.O.: Direkt Onarım; F.O.: Fleple Onarım; * Hastalardan bir tanesi serbest flep ile onarıldı)



Resim 2. Kırılalanda sahipsiz köpekler tarafından oluşturulan skalp yaralanması (a). Defekt fleplerin yerine adaptasyonu ile rekonstrükte edildi. Hasta takiplerinde fleplerde nekroz oluşması üzerine (b) hasta ikinci defa operasyona alındı ve tabula eksternaya trepanasyon uygulandı (c) ve kapalı sistem pansumanlarla takip edildi. Yeterli granülasyon dokusu gelişmemesi üzerine defekt serbest flep ile onarıldı. Ameliyat sonrası 1. yıl ön, sol yan ve sağ yan görüntüleri (d, e, f)

TARTIŞMA

Hayvan ısırıklarının sıklığı toplumlara ve toplumların hayvanlarla olan ilişkilerine göre değişmekle birlikte, bu vakalar gelişmiş ülkelerde ciddi bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. ABD'de hayvan ısırıklarının insidansı yıllık 140-200 vaka /100.000 kişi olarak tahmin edilmektedir (8). Büyük hasta serilerinin yayınlandığı çalışmalarda etiyojide en sık köpek ısırığına bağlı yaralanmalar olduğu, bu yaralanmaların da en sık 1-3 yaş arası çocuk yaş grubunda olduğu gözlemlenmiştir (2). Köpek ısırıklarının toplam vakaların yüzde 60-80 arasında olduğu belirtilmiştir (8).

Genel olarak hayvanlar küçük veya orta (kedi, siçan, köpek vb.), ve büyük boyutlu (sığır, eşek, at vb) hayvanlar olarak ayrılabilir. Şehirlerde en sık köpek ısırıkları görülmekle beraber, inek ve eşek saldırıları da sık olarak raporlanmaktadır. Literatüre bakıldığında baş ve boyun bölgesi maruziyeti bütün hastaların yüzde 9-33'ünü oluşturmaktadır (15). Özellikle bu tarz yaralanmalarda baş boyun bölgesinin etkilendiği durumlarda çocuk ve ileri yaş gibi kendini savunamayan grubunun daha sık etkilendiği sıklıkla gösterilmiştir (2, 7). Yüzde en çok etkilenen bölgeler dudaklar, malar bölge, çene, burun ve kulaklardır. Genellikle hayvanlar tarafından yapılan yaralanmalar küçük ve yüzeyseldir ve çoğunluğu sadece yumuşak doku hasarıyla sınırlıdır (15). Bizim hasta serimiz de literatüre benzer şekilde çocuk hasta sayısının daha fazla olduğu ve köpek saldırıları daha çok olduğu ve en çok etkilenen bölge ağız çevresi olduğu görülmüştür.

Köpek ısırıkları çoğunlukla erkeklerde olmaktadır. Rotke ve ark (8) tarafından yapılan çalışmada erkek/ kadın oranı 2:1 olarak raporlanmıştır. Erkekler kadınlara göre daha fazla saldırıya uğramaktadır. Saldırıların yaklaşık olarak % 65'i ev çevresinde oluşmakta, % 75-90'ında vakada hayvanlar mağdurlar tarafından bilinmekte ve % 50'sinde herhangi bir sebep yokken saldırı gerçekleşmektedir (8, 14). Bizim çalışmamızda erkek/ kadın oranının genel literatür verilerine benzer şekilde 11/5 olduğu görülmüştür. Hayvan saldırılarına bağlı yüz yaralanmaları daha çok kırsal bölgelerde görülmektedir. Batı toplumlarında bu oran yılda 375-740 / 100.000 kişidir (15). Bizim serimizde benzer şekilde kırsal bölgeden gelen hasta sayısı daha fazladır.

Büyük boyutlu hayvanlarda mekanizma vurma, tekme atma, ayakları altında çiğneme ile olabilmekte ve sıklıkla yumuşak doku hasarı veya kemik kırıkları oluşturmaktadır (15). Eşek ısırıklarının yüksek-enerjili ısırıklar olarak düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (16). Hastalarımız içinde mandibula fraktürlerinin ikisi de eşek ısırığı nedeni ile oluşmuştur ve özellikle kırsal bölgede bu tarz yüksek enerjili ısırıklara maruz kalan hastalarda ısırık bölgesinde başta olmak üzere diğer vücut alanlarında fraktür bulgusuna dikkat etmek gerekmektedir.

Çoğu ısırık vakasına acil servis şartlarında müdahale edilebilmektedir. Tedavinin ana basamakları; hikaye, inspeksiyon, irrigasyon, debridman ve kapamadır (5).

Hastanın ilaç alerjileri, tetanoz ve kuduz için immünizasyon durumu, yaralanmanın tip, boyut ve derinliği, yara içinde yabancı materyal olup olmadığına dikkat edilmelidir. Özellikle küçük yaş grubundaki hastalarda fraktür veya kafatası kemiğine penetran yaralanmalara dikkat edilmelidir. Isırılmaya bağlı yaralanmalarda, sağlıklı bir iyileşme için muhakkak iyi irrigasyon yapılmalı, yabancı cisimler uzaklaştırılmalı, nekrotik dokular debride edilmeli ve uygun onarım yapılmalıdır. Ciddi yüz yaralanmaları için 48 saat takip yapılması gerektiği vurgulanmıştır (5, 14).

Cerrahi irrigasyon ve debridmanın, enfeksiyon, kuduz ve tetanosun önlenmesinde en az antibiyotik ve aşılardan önemli olduğu bildirilmiştir (15). Literatürde, her bir inç için 100-200 ml irrigasyon solüsyonu yeterli olduğu vurgulanmıştır. İzotonik sodyum klorür solüsyonunun güvenli, etkili, ucuz ve temin edilebilir bir irrigasyon solüsyonudur. Antibiyotik içeren sıvılarla yapılan irrigasyonun saf saline göre üstünlüğü gösterilmemekle beraber dokularda lokal irritasyona neden olabilmektedir (14). Irrigasyon ve debridman erişkin yaş grubunda lokal anestezi altında yapılabilirken, çocuk yaş grubunda genel anestezi genellikle gerekli olup, aksi durumda inspeksiyon yapmak bile neredeyse imkansız olmaktadır (5). Basınçlı irrigasyon tavsiye edilmemektedir. Çünkü basınç ile bakteriler daha derin dokulara kontrolsüz yayılımı olabilmektedir (8). Bizim vakalarımızda irrigasyon için en az 3000 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu kullanılmıştır. Yırtılmış, ezilmiş ve devitalize dokulara uygulanan nekrozektomi irrigasyona göre daha üstündür fakat anatomik duruma göre limitlidir. Baş boyun bölgesinde cerrahi debridman, etkili rekonstrüksiyon seçeneklerinin çok olduğu kol ve bacak bölgesi kadar yaygın yapılamamaktadır ancak yara kenarları ve ölü dokular için cerrahi debridman önerilmektedir (8).

Son yıllarda, hayvan ısırığına bağlı yaralanmaların kapama konsepti ve felsefesi, sekonder iyileşmeden daha agresif primer kapatmaya dönüşmüştür. Düşünülmesi gereken faktörler yaranın tipi, boyut, derinliği, anatomik bölgesi, enfeksiyon varlığı, yaralanmanın üzerinden geçen süre, kozmetik kaygılardır. Çoğu plastik cerrah yüz bölgesi yaralanmalarında ilk 6 saat içinde müdahale edilmesini ve gerekli irrigasyon ve debridman yapıldıktan sonra primer onarımı önermektedir (14). Güçlü vaskülarite sayesinde baş boyun bölgesi yaralanmalarda enfeksiyon riski düşük olduğundan öncelikli olarak yara primer kapatılmalıdır. Wu ve ark pediatrik fasiyal ısırık vakalarında kompleks yumuşak doku yaralanması olsa bile primer kapamayı önermektedir (11). Monroy ve ark pediatrik popülasyonu içeren retrospektif analizde köpek ısırıklarına bağlı baş ve boyun yaralanmalarında yeterli miktarda irrigasyon ve debridman sonrası primer onarımı önermektedirler (5). Hastalarımızın hiçbirisi sekonder yara iyileşmesi ile kapatılmadı.

Enfeksiyon, ısırılan hayvanın türünden bağımsız olarak ısırık yaralanmalarında en sık karşılaşılan komplikasyondur (14). Enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk fak-

törleri hastanın yaşı, yaranın tip ve lokasyonu, ve olayın gerçekleşmesi ile yarıya müdahale edilmesi arasında geçen zamanın uzunluğu olarak sıralanmıştır (9). Gelişen yara enfeksiyonlarının çoğunda *Pasteurella* türleri, streptokoklar, stafilokoklar, *Moraxella*, *Corynebacterium* ve *Neisseria* spp. gibi polimikrobiyal ajanlar izole edilmektedir. Isırktan 8 saat sonra müdahale edilen köpek ısırığı vakalarında yaralanma bölgelerinin % 80 'inde potansiyel patojen bakteri izole edilirken, 8 saat-ten önce müdahale edilen vakalarda bu oran % 2,5-20 arasında olmaktadır. Bundan dolayı derinlik ve yaygınlığına bakılmadan 8 saatten önce müdahale edilen vakalarda kontaminasyon veya enfeksiyonun erken bulguları yoksa veya hasta immun kompromize değilse kültür alınmasına gerek yoktur (14). Yaralanma sonrası 24 saat geçen ancak herhangi bir enfeksiyon belirtisi olmayan vakalarda da kültür alınmasına gerek yoktur (9). Baş ve boyun bölgesinde güçlü vasküler destek nedeniyle nadiren ciddi enfeksiyonlar görülmektedir. Yine de hayvan ısırıklarına bağlı yaralanmalarda rutin profilaktik antibiyoterapi verilmesi önerilmektedir (17). Oral veya parenteral antibiyotik tedavisinin kararı yaranın durumu, enfeksiyon varlığı, sistemik toksisite bulgusu ve hastanın immunité durumuna bakarak verilmelidir. Amoksisilin-klavulanat hayvan ısırık yaralarında, enfekte ısırık yaralanmalarındaki çoğu bakteri türüne etkisinden dolayı mükemmel bir ampirik oral terapi olarak verilebilir, aynı şekilde parenteral terapi gereken hastalarda da tikarsilin- klavulanat veya ampisilin – sulbaktam tercih edilebilir (14). McHeik ve ark tarafından yapılan yayında ise antibiyotik tedavisine rağmen yüz bölgesinden yaralanan 100 çocuktan birinde yara yeri enfeksiyonu geliştiğinden bahsedilmekte ve çalışmaları yüz bölgesinde köpek ısırıklarında profilaktik antibiyotik kullanımının önemini ortaya koymaktadır (18). İV antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmasının düşük enfeksiyon oranlarında en önemli faktör olduğundan bahsedilmektedir (3). Talan ve ark. ampirik antibiyotik tedavisini önermekte ve amoksisilin ve klavulanik asit profilaksi ve ampirik tedavi için önerilmektedir (19). Köpek ısırığına bağlı yaralanması olan toplam 783 hastayı içeren 8 klinik çalışmayı derleyen bir meta analizde profilaktik antibiyotiklerin enfeksiyon insidansını azalttığı vurgulanmıştır (20). Buna karşın Cochrane veri tabanında Mederios ve ark tarafından yapılan bir meta analizde profilaktik antibiyotik kullanımının el ısırıkları dışında enfeksiyon oranlarını azalttığına dair bir bulgunun saptanmadığı vurgulanmaktadır (21). Temas sonrası kuduz profilaksisi kararı genellikle yaralanmanın şekline, hayvanın cinsine ve lokal coğrafik alanın kuduz durumuna bağlıdır. Şüpheli durumlarda bölgesel yetkili kurumlara danışılmalıdır. Eğer ısırılan hayvanın kuduz aşılardan emin değilsek ısırık mağduruna da önerilen şekillerde kuduz profilaksisi verilmelidir (8). Kuduz aşılı DSÖ önerilerine göre yapılmalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda 5 defa İM enjeksiyon 0,3,7,14 ve 30 günlerde ve optimal bir booster dozu da 90. günde yapılmalıdır (16). Yılda 55.000 kişinin kuduza bağlı öldüğü tahmin edilmektedir. Bundan dolayı olayın gerçekleştiği ülkenin sağlık bakanlık tedavilerine uyulmalıdır. Teta-

nos toksoidi de yetersiz immünizasyonu olan veya son aşılmasının üzerinden 10 seneden fazla zaman geçen hastalara uygulanmalıdır (14).

Hayvan yaralanmalarının müdahalesinde enfeksiyonun önlenmesi kadar estetik olarak düzgün bir sonuç almak da önemlidir. Bundan dolayı direkt sütürasyonun sıkıntıya neden olduğu veya görüntüyü bozduğu durumlarda diğer tedavilerle eş zamanlı lokal fleple onarım da yapılmalı ve eşlik eden yüz kırıkları mümkün olan en kısa zamanda redükte ve immobilize edilmelidir (15). Komplikasyon oranlarının azaltılması ve uygun yara iyileşmesinin elde edilmesi için vakalar erken dönemde değerlendirilmiş, görüldükleri anda temizlenmiş, ve en kısa zamanda onarımları ameliyathane şartlarında yapılmıştır. 1 hastamızda majör ezilmeye bağlı görülen flep kaybı dışında majör komplikasyon görülmemiştir. Bu durumun nedenlerini; hastanemizin kuduz aşı merkezi olmasından dolayı hastalarımıza daha kısa sürelerde müdahale edilme imkanı bulunması ve 24 saati geçen gecikmiş vakalar ile karşılaşılmasını; hastaların görüldüğü anda yeterli irrigasyon sonrası erken onarım konusunda ısrarlı davranmamız olarak düşünmekteyiz. Sağlık merkezlerine ulaşımında sorunların olduğu farklı merkezlerde enfeksiyon kontrolü ve tedavisi açısından daha dikkatli olmak gerektiği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Hayvan saldırıları ve ısırılmalarına bağlı baş ve boyun bölgesi yaralanmalarında erken müdahale, uygun solüsyonlarla yeterli miktarda irrigasyon, uygun onarım, akılcı antibiyotik kullanımı, kuduz ve tetanoz profilaksisi önem arz etmektedir. Diğer anatomik bölgelere göre daha fazla kanlanması olan bu bölge yaralanmalarının özellikle çocuk hasta grubunda erken onarım seçenekleri ile ileride oluşabilecek fiziki, işlevsel ve psikolojik problemlerin önüne geçilebilir.

Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

*Yazarlar çalışmanın istatistiksel analiz kısmındaki değerli yardımları için Uzm. Dr. Murat Alışık'a teşekkür etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.)Weiss HB, Friedman DI, Coben JH. Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. JAMA 1998; 279: 51-3.
- 2.)Gelvez M, Enrique R, Gajos G, Bladimir J, Carvajal D, Luis A. Animal and human bite injuries: a 5-year retrospective study in a large urban public hospital in Venezuela. Oral Maxillofac Surg 2017; 21: 425-28.
- 3.)Gurunluoglu R, Glasgow M, Arton J, Bronsert M. Retrospective analysis of facial dog bite injuries at a Level I trauma center in the Denver metro area. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76: 1294-300.
- 4.)Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/HomeandRecreationalSafety/Dog-Bites/dogbite-pubs.html>, Accessed July 2013.
- 5.)Aziz H, Rhee P, Pandit V, Tang A, Gries L, Joseph B. The current concepts in management of animal (dog, cat, snake, scorpion) and

- human bite wounds. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 641-8.
- 6.)Mannion CJ, Graham A, Shepherd K, Greenberg D. Dog bites and maxillofacial surgery: what can we do? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53: 522-5.
- 7.)Wolff KD. Management of animal bite injuries of the face: experience with 94 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 838-43; discussion 43-4.
- 8.)Rothe K, Tsokos M, Handrick W. Animal and Human Bite Wounds. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 433-42.
- 9.)Edwards MS. Animal and Human Bites. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG; eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed.: Philadelphia, Elsevier, 2012.p.3570-9
- 10.)Chaudhry MA, Macnamara AF, Clark S. Is the management of dog bite wounds evidence based? A postal survey and review of the literature. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 313-7.
- 11.)Wu PS, Beres A, Tashjian DB, Moriarty KP. Primary repair of facial dog bite injuries in children. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 801-3.
- 12.)Stefanopoulos PK, Tarantzopoulou AD. Facial bite wounds: management update. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 464-72.
- 13.)Sezgin B, Ljohiy M, Akgol Gur ST. Animal-inflicted open wounds in rural Turkey: lessons learned and a proposed treatment algorithm for uncertain scenarios. *Int Wound J* 2016; 13: 1282-88.
- 14.)Ginsburg CM, Hunstad DA. Animal and Human Bites. In: Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, and Schor NF; eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015.p.3447-50
- 15.)Zhang QB, Zhang B, Zhang ZQ, Chen Q. The epidemiology of cranio-facial injuries caused by animals in southern-central China. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: 506-9.
- 16.)Tiemdjo HG, Coulibaly T, Toure AA. Paediatric open tibiofibular fractures following a donkey bite. A report of two cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009; 95: 314-8.
- 17.)Meyers B, Schoeman JP, Goddard A, Picard J. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases. *Vet Microbiol* 2008; 127: 360-8.
- 18.)McHeik JN, Vergnes P, Bondonny JM. Treatment of facial dog bite injuries in children: a retrospective study. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 580-3.
- 19.)Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, Moran GJ, Goldstein EJ. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 85-92.
- 20.)Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 535-40.
- 21.)Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001738.

ENÜREZİS NOKTURNALI HASTALARIN ve ANNELERİNİN KAYGI ve ÖFKE DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE ANXIETY AND ANGER STATUS OF PATIENTS WITH ENURESIS NOCTURNA AND THEIR MOTHERS

Zahide YALAKİ¹, Arife Uslu GÖKÇEOĞLU², İlyas ÇAKIR³

¹ S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

² S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği

³ S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :108-111

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2019 / April 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2019 / June 2019

ÖZET

AMAÇ: Primer enürezis nokturna tanısı alan çocukların kaygı durumlarının ve annelerin davranışsal sorunlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya primer enürezis nokturna tanısı konulan 97 çocuk ile annesi alındı. Altmışaltı sağlıklı çocuk ile annesi de kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya katılan çocuklara 'Çocuklar İçin Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri', annelere ise 'Sürekli Öfke ve Öfke Tarz Ölçeği' uygulandı.

BULGULAR: 'Durumluk Kaygı Ölçeğinden' ve 'Sürekli Kaygı Ölçeğinden' aldıkları puan ortalaması sırasıyla, hasta grubunda 37,96±5,21 ve 40,42±6,01, kontrol grubunda 29,31±2,45 ve 30,59±2,11 idi (her ikisinde, p=0,001). Hasta grubu ve kontrol grubu annelerinin sürekli 'öfke alt grubu' ortalama puanları sırasıyla 30,75±3,56 ve 19,24±3,99 olarak saptandı (p=0,001). 'Öfke-kontrol' alt grubunda hasta grubu ve kontrol grubu annelerinin ortalama puanı sırasıyla 17,38±4,74 ve 24,06±4,41 saptandı (p=0,001). 'Öfke-dışta' alt grup değerlendirmesinde hasta grubu ve kontrol grubu annelerinin ortalama puanı sırasıyla 20,30±3,82 ve 16,93±4,38 idi, (p=0,001). 'Öfke-içte' alt grup değerlendirmesinde ise hasta grubu ve kontrol grubu annelerinin ortalama puanı 16,98±4,31 ve 22,22±5,10 olarak saptandı (p=0,001).

SONUÇ: Enürezisin çocuklarda önemli düzeyde kaygıya neden olduğu, annelerde de psikolojik etkilenmeye neden olabileceği saptanmıştır. Bu durumlarda çocuk ve annenin tedavilerinin multidisipliner bir anlayışla çocuk doktoru, çocuk nefrologisi, çocuk ve erişkin psikiyatristinin ortaklaşa çalışması ile yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Enürezis nokturna, çocuk, anksiyete, anne

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the anxiety and anger status of children with primary enuresis nocturna and the behavioral problems of their mothers.

MATERIAL AND METHODS: The study included 97 children diagnosed as primary enuresis nocturna and their mothers. Sixty six healthy children and their mothers were included as control group. All children filled out 'State-Trait Anxiety Inventory' and their mothers filled out 'Anger Expression Inventory'.

RESULTS: The mean score of 'State Anxiety Scale' and 'Trait Anxiety Scale' in the patient group were 37.96±5.21 and 40.42± 6.01, control group were 29.31±2.45 and 30.59 ± 2.11 respectively (p=0.001). The mean scores of the 'anger subgroup' of the mothers in the patient group and control group were 30.75±3.56 and 19.24±3.99 respectively (p=0.001). In the sub-group of 'anger control', the mean scores of the mothers of patient and control group were 17.38 ± 4.74 and 24.06 ± 4.41 (p=0.001). In the sub-group of 'anger-out', the mean scores of the patient and control group were 20.30±3.82 and 16.93±4.38 (p=0.001) respectively. In the sub group of 'anger-in', the mean scores of the mothers of patient and control group were 16.98 ± 4.31 and 22.22 ± 5.10 (p=0.001) respectively.

CONCLUSION: It should be kept in mind that enuresis causes significant anxiety in children and may cause psychological effects on their mothers. In these cases, we think that it would be useful to treat children and their mothers with a multidisciplinary approach and with collaboration of pediatricians, pediatric nephrologists, pediatric and adult psychiatrists.

Key words: Enuresis nocturna, child, anxiety, mother

GİRİŞ

Sık rastlanan çocukluk çağı hastalıklarından biri olan primer enürezis nokturna (PEN) 5 yaşın üzerindeki çocuklarda gece uyurken ve haftada 2 gecedan fazla olan

devamlı altını ıslatma ve >6 aydan kuru döneme sahip olmama durumu ile karakterli idrar kaçırma davranışıdır (1). Etiyolojisi ve fizyopatolojisi halen tartışmalı olan enüreziste çevresel faktörler, genetik, organik, psikosos-

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Zahide YALAKİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ulucanlar/ Altındağ/Ankara

Gsm: +90 506 407 98 66 E-posta: dr_zahide@yahoo.com

yal, gelişimsel faktörler, uyku-uyanıklılık sistemine ait patolojiler, ailesel yakınlık gibi pek çok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir (2, 3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda PEN sıklığı %20-30 olarak bildirilmektedir (4).

Primer enürezis nokturnası olan çocuklarda zamanla özgüvende azalma, okulda arkadaşları ile aralarında sosyal uyumda sorunlar yaşama, davranış problemleri gelişmektedir. Bu çocukların kendilerini daha mutsuz hissettiği, bu durumdan utandığı, daha sinirli, huzursuz oldukları, arkadaş-akraba evinde uyuma kaygısı çektikleri, ayrıca depresyon anksiyete düzeylerinin daha fazla olduğu, saldırgan davranışların 2-4 kat daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5-7).

Enürezisli çocukların ailelerinde primer olarak çocuğun bakımından sorumlu olan annede de birtakım psikolojik etkilenmeler olduğu az sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Annelerin her gün yatak-çarşaf değiştirmesi, çocuğun kıyafetlerini yıkaması, annenin iş yükünü arttırmakta, yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu annelerde de bu durumun depresif belirtilere yol açtığı belirtilmektedir (8).

Literatürde enürezisli çocuklarda ve annelerinde depresyonun incelendiği çalışmalar bulunmakla beraber (5-7), annelerde öfke düzeyi ve kontrolünü inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, primer enürezis nokturna tanısı alan çocukların kaygı durumlarının ve annelerin davranışsal sorunlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2017-Temmuz 2018 tarihleri arasında hastanemiz genel çocuk polikliniği ve çocuk nefroloji polikliniğine gece idrar kaçırma yakınması ile başvuran ve monoseptomatik primer enürezis nokturna tanısı konulan 97 hasta ve herhangi bir şikayeti olmayan normal muayene ve tetkik için gelen 66 sağlıklı çocuk alındı.

Sekonder enürezise neden olabilecek diyabet, parazitoz, idrar yolu enfeksiyonu, sistemik hastalıklar sorgulandı. Sekonder enürezisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Enürezis yakınması olan hastalarda böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve üriner sistem ultrasonografileri yapıldı. Fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda PEN tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan annelerin seçiminde, çalışan annelerin ev dışı stres faktörlerinin de olabileceği düşünülerek, bu faktörlerin dışlanması amacıyla ev hanımları seçildi.

Ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılan çocuklara Özusta (9) tarafından geçerlik-güvenirlilik çalışması yapılmış olan 'Çocuklar İçin Durumluk/Sürekli Kaygı Envanteri', annelere ise Özer (10) tarafından geçerlik-güvenirlilik çalışması yapılmış olan 'Sürekli Öfke ve Öfke Tarz Ölçeği' verildi.

Çocuklara uygulanan her iki ölçekte de 20 madde bu-

lunmakta, ölçeklerden alınabilecek en düşük toplam puan 20, en yüksek toplam puan ise 60 olmaktadır. Ölçeklerden alınan yüksek puan, kaygı düzeyinin yüksek olduğunu, düşük puan ise kaygı düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir (9).

Annelere verilen 'Sürekli öfke-öfke tarzı ölçeği', otuz dört maddeden oluşmakta ve ölçeğin ilk 10 maddesi sürekli öfke düzeyini, daha sonraki 24 maddesi bireylerin öfke tarzlarını (öfke-içte, öfke-dışa ve öfke-kontrol alt boyutları) belirlemektedir. 'Sürekli öfke' ölçeğinden alınan yüksek puanlar, öfke düzeyinin yüksek olduğunu, 'öfke-içte' ölçeğindeki yüksek puanlar, öfkenin basılanmış olduğunu, içte tutulduğunu, 'öfke-dışa' ölçeğindeki yüksek puanlar, öfkenin kolayca ifade ediliyor olduğunu ve 'öfke-kontrol' ölçeğindeki yüksek puanlar ise öfkenin kontrol edilebildiğini göstermektedir (10). Çalışma için hastanemiz yerel etik komitesinden 1.08.2018 tarih ve 0052 sayı ile onam alındı. Veriler SPSS 20 ile değerlendirildi. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Dağılımları normal olduğu için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart deviasyon şeklinde verildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler olgu sayısı ve "%" biçiminde gösterildi. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Enürezis nokturna tanısı alan hastaların %60,8'i erkek, yaş ortalaması $10,44 \pm 1,18$ (9-12); kontrol grubunun %62,1'i erkek ve yaş ortalaması $10,37 \pm 1,16$ (9-13) idi. Hasta grubunun annelerinin yaş ortalaması $35,19 \pm 5,29$ (24-45); kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması $34,19 \pm 5,47$ (23-46) idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1). Hastaların %61,8'inin ailesinde enürezis öyküsü vardı. Annelerin hepsi ev hanımı idi.

Hasta grubundaki çocukların 'Durumluk Kaygı Ölçeğinden' aldıkları puan ortalaması $37,96 \pm 5,21$ iken kontrol grubunun ortalaması $29,31 \pm 2,45$; 'Sürekli Kaygı Ölçeğinden' ise hasta grubunun aldığı puan ortalaması $40,42 \pm 6,01$ iken kontrol grubunun ortalaması $30,59 \pm 2,11$ idi ve hasta grubunda her iki değerlendirme anlamlı olarak yüksek saptandı (her ikisinde, $p = 0,001$) (Tablo 2). Her iki ölçeğin değerlendirmesinde cinsiyet açısından bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubundaki annelere 'Sürekli Öfke ve Öfke Tarz Ölçeği' verildi. 'Sürekli öfke' alt grubu puan ortalaması PEN'ya sahip çocuğu olan annelerde $30,75 \pm 3,56$, kontrol grubunda $19,24 \pm 3,99$ olarak saptandı ($p = 0,001$). 'Öfke-kontrol' alt grubunda puan ortalaması hasta grubunun annelerinde $17,38 \pm 4,74$ iken kontrol grubunda $24,06 \pm 4,41$ olarak saptandı ($p = 0,001$). 'Öfke-dışta' alt grubunun puan ortalaması hasta grubunun annelerinde $20,30 \pm 3,82$, kontrol grubunda $16,93 \pm 4,38$ ($p = 0,001$); 'öfke-içte' alt grubunda ise puan ortalaması hasta grubunun annelerinde $16,98 \pm 4,31$, kontrol grubunun ortalaması $22,22 \pm 5,10$ olarak saptandı ($p = 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet n (%)			
Kız	38 (39,2)	25 (37,9)	0,231
Erkek	59 (60,8)	41 (62,1)	
Yaş [ortalama(yıl) ±SD]			
Çocuk	10,44±1,18	10,37±1,16	0,342
Anne	35,19±5,29	34,19±5,47	
Anne Eğitimi (%)			
Okur-yazar değil	7 (7,2)	2 (3,0)	0,325
Okur-yazar/ilkokul	56 (57,7)	41 (62,1)	
Ortaokul-lise	34 (35,1)	22 (33,3)	
Üniversite	0 (0)	1 (1,6)	
Kardeş sayısı (%)			
Kardeş yok	10 (10,3)	7 (10,6)	0,224
2	48 (49,5)	34 (51,6)	
3	27 (27,8)	18 (27,2)	
≥4	12 (12,4)	7 (10,6)	
Kaçıncı çocuk (%)			
1	38 (39,2)	21 (31,9)	0,127
2	40 (41,2)	31 (47,0)	
3	13 (13,4)	11 (16,6)	
4	6 (6,2)	3 (4,5)	
Anne-baba arasında akrabalık (%)			
Var	52 (53,6)	36 (54,6)	0,423
Yok	45 (46,4)	30 (45,4)	
Ailede enürezis öyküsü (%)			
Evet	60 (61,8)	12 (18,1)	0,004
Hayır	37 (38,2)	54 (81,9)	

Tablo 2. Çalışmaya katılan çocukların ölçeklerden aldığı puanların karşılaştırılması

	Durumluk Kaygı Ölçeği Ortalama puanı	Sürekli Kaygı Ölçeği Ortalama puanı	p
Hasta	37,96±5,21	40,42±6,01	0,001
Kontrol	29,31±2,45	30,59±2,11	0,001

Tablo 3. Annelerin sürekli öfke ölçeği puan karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Sürekli öfke	30,75±3,56	19,24±3,99	0,001
Öfke-kontrol	17,38±4,74	24,06±4,41	0,001
Öfke-dışta	20,30±3,82	16,93±4,38	0,001
Öfke-içte	16,98±4,31	22,22±5,10	0,001

TARTIŞMA

Primer enürezis nokturna etiyolojisi halen tartışmalı olan bir hastalıktır. Biyolojik, sosyal ve psikolojik nedenler enürezisin ortaya çıkmasında rol oynayabilmektedir. Endokrinolojik, nörolojik, üriner sistem pa-

tojileri, uyku uyanıklık sistemine ait patolojiler gibi organik nedenlerin yanı sıra aile içi stresler, ailesel yakınlık, çevresel faktörler de PEN'in ortaya çıkmasında rol alabilen psikososyal faktörlerdir (2, 3, 11, 12).

Serel ve ark'nın (13) yaptığı çalışmada, enürezis prevalansı erkeklerde %14,3, kızlarda %7,6 olarak bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada da enürezis prevalansı erkeklerde %16,9, kızlarda %10,6 olarak saptanmıştır (14). Enürezisin cinsiyet farkı göstermediği farklı çalışmalar da bulunmaktadır (4, 15). Çalışmamız enürezis tanısı alan hastalarda yapıldığı için sıklık verilmedi; hastaların çoğunluğunun erkek olduğu görülmüştür.

Primer enürezisin etiyolojisinde diğer aile bireylerinde de enürezis öyküsünün olması en çok üzerinde durulan konulardan biridir. Yapılan çeşitli çalışmalar, enürezisli çocukların ailesinde birinci derece akrabalarında pozitif aile öyküsünü %40-63 olarak bildirmişlerdir (4, 12, 16). Ebeveynlerden birinde enürezis öyküsü varsa çocuklarda enürezis riskinin 5-7 kat arttığı, her iki ebeveynde de enürezis varsa bu riskin 11 kat arttığı bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak enürezisli çocuklarda aile öyküsü %61,8 bulundu.

Enürezis, çocuğu ve ailesini olumsuz etkiler ve bu nedenle özellikle çocuk için endişe kaynağı olur. Enürezisli çocuklar genellikle cezalandırılırlar, fiziksel-duygusal istismar riski altında kalırlar. Bu sorun çocuklarda özgüven eksikliği, içe kapanma, saldırgan davranışlar veya davranış sorunlarının gelişmesine neden olabilir (5-7). Ülkemizde bu konuda çocuklarda yapılmış az sayıda çalışmaya ulaşılmıştır. Sahtiyancı ve ark'nın (4) PEN'li çocukları tedavi öncesi ve sonrası depresyon ölçekleri ile değerlendirdikleri çalışmada, çocukların tedavi öncesinde içe kapanma ve depresif duyu durumunun daha yüksek olduğunu, tedavi ile enürezisin düzelmesi sonucunda depresif belirtilerde azalma olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde literatürde enüretik çocukların sağlıklı çocuklara göre daha sabırsız ve sinirli oldukları, psikolojik sorunların daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (13, 14). Çalışmamızdaki çocuklarda da kaygı durumlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hjalmas ve ark. (17) yaptıkları çalışmada enüretik çocukların daha sabırsız, daha sinirli olduklarını, Joinson ve ark. (18) ise enürezisli çocuklarda psikolojik sorunların sağlıklı çocuklara göre daha yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır. Çinde 6-16 yaş arası 3600 çocukta yapılan çalışmada enürezisi olan çocuklarda çekingenlik, bedensel yakınmalar, anksiyete, depresyon, sosyal problemler, saldırgan davranışların 2-4 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7). Farklı çalışmalarda da; enürezisli çocuklarda hastalıkları ile ilgili, okul, aile ve çevresi ile ilgili endişelerinin, sosyal kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu (19,20), farmakolojik tedavi uygulanan enürezisli çocuklarda tedavi sonrasında özgüven değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği (8) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da enürezisli çocuklarda hem sürekli hem de anlık kaygı düzeylerinin sağlıklı çocuklara

göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Enürezis nedeni ile çocuklarda olduğu kadar aileler de, özellikle anneler, olumsuz etkilenmektedirler. Sürekli yatak-çarşaf değiştirilmesi, annenin yaşam kalitesinin düşmesi, iş yükünün artması annede de çeşitli psikolojik sorunların gelişmesine yol açabilmektedir. Ancak bu konuda yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Enürezisli çocukların anneleri ile ilgili yapılan ilk çalışma 1981'de Haque (21) ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada ailelerin yarısından fazlası enürezisi önemli bir sağlık sorunu olarak tanımlamıştır. Kılıç ve ark (22) yaptıkları çalışmada enürezisli çocukların annelerinde yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmediğini bildirirken, Egemen ve ark'nın (8) yaptıkları çalışmada enüretik çocukların annelerinde daha yüksek depresyon düzeyi ve daha düşük yaşam kalitesi olduğunu saptamışlardır. Sahtiyancı ve ark'nın (4) yaptığı çalışmada da benzer şekilde enürezis olan çocukların annelerinde depresif belirtilerin tedavi öncesinde daha yüksek olduğu, tedavi sonrasında depresif belirti şiddetinin düştüğü bildirilmiştir. Literatürde annelerin 'Sürekli öfke-öfke tarzı ölçeği' ile öfke durumunun değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda enürezisi olan çocukların annelerinde öfke düzeyinin daha fazla, öfke kontrolünün daha az olduğu ve öfkenin dışı durumunun daha fazla olduğu saptanmıştır.

Annelerin enürezis nedeniyle yaşadıkları sıkıntı, yaşam kalitesinde azalma, iş gücünde artış olması sebebiyle öfke durumlarının daha yüksek olduğu düşünüldü. Bununla birlikte annelerin ailesel sorunlar, kronik sağlık sorunları, kendisini rahatsız eden başka psikolojik durumların varlığı sorgulanmadı. Bu gibi nedenler de annelerin öfke olmasında etkili olabilir. Böyle bir durumun varlığının sorgulanmaması çalışmamızın kısıtlılığı olarak düşünüldü. Bununla birlikte enürezisin çocuklarda önemli düzeyde kaygıyla neden olduğu, annelerde de psikolojik etkilenmeye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; enürezis, hem çocuklarda hem annelerinde davranışsal problemlere yol açabilen çocukluk çağı sorunlarından biridir. Çocukta kaygıların, endişelerin artmasına yol açabilen bir durumdur. Bu durumlarda çocuk ve annenin tedavilerinin multidisipliner bir anlayışla çocuk doktoru, çocuk nefrologisi, çocuk ve erişkin psikiyatristi ve psikoloğu ortaklaşa çalışması ile yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Uluslararası Hipokrat Kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur, 1-3 Mart 2019

KAYNAKLAR

- 1.)Neveus T, Von Gontard A, Hoebek P, Hjalmas K. The standardisation of terminology of lower urinary tract functional in children and adolescent. Report from the standardisation committee of the international children's continence society (ICSS) J Urol. 2006; 176 (1): 314-324.
- 2.)Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al.

The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Nurourol Urodyn.* 2002; 21 (2): 167-168.

- 3.)Özdirim E, Saatçi Ü, Tekgül S, Ünal F. Enürezis. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 1997; 28(3): 69-75.
- 4.)Sahtiyancı M, Aydoğan G, Yılmaz A, Alçalar N, Öztürk E, Kıyak A ve ark. Primer Enürezis Nokturnalı Hastaların ve Annelerinin Depresyon Ölçekleri ile Değerlendirilmesi. *JOPP Derg.* 2011; 3(3):122-128.
- 5.)Butler RJ, Redfern EJ, Holland P. Children's notions about enuresis and the implications for treatment. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 163 (163): 39-47.
- 6.)Hagglof B, Andren O, Bergstrom E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol.* 1998; 33(3): 16-19.
- 7.)Lie X, Sun Z, Uchiyama M, Li Y, Okawa M. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioural problems in Chinese children aged 6 through 16 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39 (12): 1557-1564.
- 8.)Egemen A, Akil I, Canda E, Ozyurt BC, Eser E. An evaluation of quality of life of mothers of children with enuresis nocturna. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23 (1): 93-98.
- 9.)Özusta Ş. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanteri, uyarılama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1995; 10(34): 32-44.
- 10.)Özer A.K. Sürekli öfke ve öfke ifade tarzı ölçekleri ön çalışması. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1994; 9(31): 26-35.
- 11.)Smith AJ, Brown RT, Bunke V, Blount RL, Christophersen E. Psychosocial adjustment and peer competence of siblings of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002; 5(3): 165- 177.
- 12.)Öge O, Kocak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001; 43(1): 38-43.
- 13.)Serel TA, Akhan G, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Ünal S. Epidemiology of enuresis Turkish children. *Scand J Urol Nephrol.* 1997; 31(6): 537-539.
- 14.)Gümüş B, Vurgun N, Lekili M, Iscan A, Müezzinoğlu T, Büyüksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr.* 1999; 88(12): 1369-1372.
- 15.)Gür E, Turhan P, Can G, Akkus S, Sever L, Güzelöz S, et al. Enuresis: prevalence, risk factors and urinary pathology among school children in İstanbul, Turkey. *Pediatr Int.* 2004; 46(1): 58-63.
- 16.)Von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Ritting S. The genetics of enuresis: A review. *J Urol.* 2001; 166(6): 2438-2443.
- 17.)Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol* 2004; 171(6): 2545-2561.
- 18.)Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R. Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study. *J Pediatr Psychol.* 2007; 32(5): 605-616.
- 19.)Göv P, Gönener HD. Enürezisi olan okul yaş dönemindeki çocuklarda endişe kaynakları ölçeğinin geliştirilmesi. *Gaziantep Tıp Dergisi.* 2010; 16 (2): 22-28.
- 20.)Keten H.S, Ölmez S, Gençoğlu S, Demircioğlu Kılıç B, Ölmez C, Öney H ve ark. Primer enürezis nokturna tanılı çocuk ve ergenlerde anksiyete ve depresyon belirti şiddetinin değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2014; 14(3): 85 - 90.
- 21.)Haque M, Ellerstein NS, Gundy JH, Shelov SP, Weiss JC, McIntire MS, et al. Parental perception of enuresis. A collaborative study. *Am J Dis Child* 1981; 135(9): 809-811.
- 22.)Kılıç B, Ölmez S, Gençoğlu S, Keten H, Avcı F, Ölmez C ve ark. Primer enürezis nokturna tanılı çocukların annelerinin yaşam kalitesinin belirlenmesi. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2015; 6(23): 1-7.

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN ANTİBİYOTİKLER İLE İLGİLİ BİLGİ DÜZEYİ VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AN ASSESSMENT OF ANTIBIOTICS-RELATED KNOWLEDGE LEVELS AND BEHAVIORS OF PATIENTS PRESENTING TO FAMILY PRACTICE CENTERS

Gökmen ÖZCEYLAN¹, Dilek TOPRAK²

¹ Marmara Ereğlisi İlçe Devlet Hastanesi, Tekirdağ

² Namık Kemal Üniversitesi Aile Hekimliği ABD, Tekirdağ

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :112-116

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2019 / May 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2019 / June 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of study is to evaluate the knowledge level and behaviors of the patients who applied to the family practice center on antibiotics.

MATERIALS AND METHODS: This is a descriptive type study. In the study a questionnaire with 43 questions was applied face to face to 250 individuals who admitted to the family practice centers evaluating the socio-demographic characteristics and knowledge and behaviors about antibiotics. Data analysis was performed by using descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) and chi-square test in SPSS 22.0 program. $p < 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS: The mean age of the 250 participants was $39,23 \pm 14,86$ (min=15-max=82). Of participants, 62.8% (n=157) stated that they had an infection in the last year. Of participants, 58.8% (n= 147) used antibiotics at least once. While 28.0% (n=70) had substitute antibiotics at home, 37.6% did not know the purpose of antibiotic use. The rate of non-prescription antibiotics use in the last one year was 10.0% (n=25). It was determined that young people used more antibiotics without prescription ($p < 0,01$). Men were less aware of the purpose of antibiotic use than women ($p = 0,001$), and the low-level educated group had more false information ($p = 0,011$). The most important source of information on antibiotics was doctors 62.4% (n=156). Seniors were using television and the young adults were using the internet more as source of information ($p = 0,08$; $p = 0,02$).

CONCLUSION: It was determined that the participants did not have sufficient knowledge level for rational antibiotic use and this was reflected in their behaviors. The most important factor for rational antibiotic use is physicians and there is a need for training programs that will use appropriate communication methods according to age and education level. Family physicians, who play an important role in raising the awareness of the society, should be more active in education.

Key words: Antibiotics, rational antibiotic use, patient

ÖZET

AMAÇ: Çalışma, aile hekimliği polikliniğine başvuran hastaların antibiyotiklere dair bilgi düzeylerini ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu tanımlayıcı tipte bir çalışmadır. Araştırmada sosyo-demografik özellikleri, antibiyotik hakkında bilgi ve davranışları değerlendiren aile hekimliği merkezlerine başvuran 250 kişiye yüz yüze 43 sorudan oluşan bir anket uygulanmıştır. Veri analizleri SPSS 22.0 programında, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans) ve Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 250 kişinin yaş ortalaması $39,23 \pm 14,86$ (min 15-maks 82) idi. Katılımcıların %62,8'i (n = 157) geçen yıl enfeksiyon geçirdiğini belirtmiştir. Katılımcıların %58,8'i (n = 147) en az bir kez antibiyotik kullanmıştır. %28,0'i (n = 70) evde yedek antibiyotik bulundururken, %37,6'sı antibiyotik kullanımının amacını bilmiyordu. Son bir yılda reçetesiz antibiyotik kullanım oranı %10.0 idi (n = 25). Gençlerin daha fazla reçetesiz antibiyotik kullandığı tespit edildi ($p < 0,01$). Antibiyotik kullanım amacını erkekler kadınlardan daha az biliyordu ($p = 0,001$), eğitim seviyesi düşük grup daha fazla yanlış bilgi sahibiydi ($p = 0,011$). En önemli bilgi kaynağı hekim %62,4'i (n=156) olarak görüldü de yaşlılar televizyonu, genç erişkinler interneti daha fazla bilgi kaynağı olarak kullanıyordu ($p = 0,08$; $p = 0,02$).

SONUÇ: Çalışmaya katılan kişilerin akılcı antibiyotik kullanımı için yeterli bilgi düzeyine sahip olmadığı, bu durumun tutum ve davranışlarına yansdığı belirlendi. Akılcı antibiyotik kullanımı için en önemli unsur hekimler olup yaşa ve eğitim düzeyine göre uygun iletişim yöntemleri kullanılacak eğitim programlarına ihtiyaç vardır. Toplumun bilinçlendirilmesinde önemli rolü olan aile hekimlerinin eğitimde daha aktif rol almaları uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, akılcı antibiyotik kullanımı, hastalar

INTRODUCTION

Antibiotics are bioactive substances that can be produced biologically or synthetically and that stop or

kill microorganisms (1). They are widely used to treat infections of humans and animals and to support the growth of animals. Antibiotics, which have historically

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gökmen ÖZCEYLAN

Namık Kemal Üniversitesi Aile Hekimliği ABD, Tekirdağ

Gsm: +90 542 447 46 05 E-posta: gokmenozceylan01@hotmail.com

contributed significantly to the health of people, are unconsciously and widely consumed in recent years, and this threatens both individual health and the health of society and the environment (2).

Approximately 10.200 tons of antibiotics were consumed in the European Union countries, half of them was used to support growth of animals (3). Of antibiotics, 90% are excreted from the body without being metabolized. Therefore, large amounts of antibiotics can be found in the human and animal faeces in the environment (4). Antibiotics are among the most consumed drugs in our country as well. Taking the drug expenditures into account, antibiotics are the highest expenditure statement after digestive system drugs (5).

Rational drug use is defined as patients' receiving medications in doses that meet their treatments, for an adequate period, and at the lowest cost to them and their community (6). The source of error in rational drug use may be physicians, patients, nurses, pharmaceutical companies, and pharmacies (7). In this study, we examined the antibiotics-related knowledge levels, information sources, and behaviors of the patients. To reduce the irrational use of antibiotics in Turkey, we aimed to show the knowledge levels and expectations of patients presenting to family medicine centers.

MATERIAL AND METHOD

The study was carried out with the questionnaire applied to the patients presenting to the family medicine center affiliated with the public hospital in Tekirdag's Marmara Ereglisi district. The study was conducted in January 2019 for one month. Individuals under the age of 18, mentally ill patients and non-volunteers were excluded from the study. The questionnaire consisted of a total of 43 multiple choice and open-ended questions to find out about the participants' demographic characteristics, antibiotic use frequency over the past year, and knowledge level.

The participants in the 18-25 age range were grouped as young adults, 26-65 age range as middle-aged, and 66 and over as seniors. Moreover, those who were illiterate and primary and secondary school graduates were grouped as the low-educational-level group whereas those who were high school or over graduates were grouped as the high-educational-level group. Considering the minimum wage, a monthly income of 0-2050 TL for a household was considered as low-income, 2051- 4000 TL middle-income, and 4001 and above high-income.

Data were analyzed using SPSS 22.0 statistical package program. In addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency), the Chi-square test was used to compare data between the groups. The confidence interval was set at 95% and statistical significance at $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age of the 250 participants was 39.23 ± 14.86

(min=15-max=82). The socio-demographic characteristics of the participants are given in **Table 1**.

Table 1 Socio-demographic characteristics of the study group

AGE	n	%
18-25	50	20
26-65	183	73.2
66 and over	17	6.8
GENDER		
Male	124	49.6
Female	126	50.4
MARITAL STATUS		
Married	184	73.6
Single	63	25.2
Divorced	3	1.2
MONTHLY INCOME		
Low	76	30.4
Average	108	43.2
High	66	26.4
BIRTH PLACE-Regional		
Thrace	81	32.4
Others	169	67.6
EDUCATIONAL STATUS		
Illiterate	8	3.2
Primary school	71	28.4
Secondary school	36	14.4
High school	67	26.8
university	68	27.2

Chronic diseases were present in 26.8% (n=67) of the participants. Of participants, 22.8% (n=57) were taking regular medication. 7.6% (n=19) had chronic heart disease, 6.0% (n=15) hypertension, 3.2% (n=8) asthma, and 1.7% (n=4) diabetes. Of participants, 5.2% (n=3) used antibiotics regularly, and 22.0% (n=55) used other drugs (antihypertensive, antidiabetic, hyperlipidemic, asthma medications).

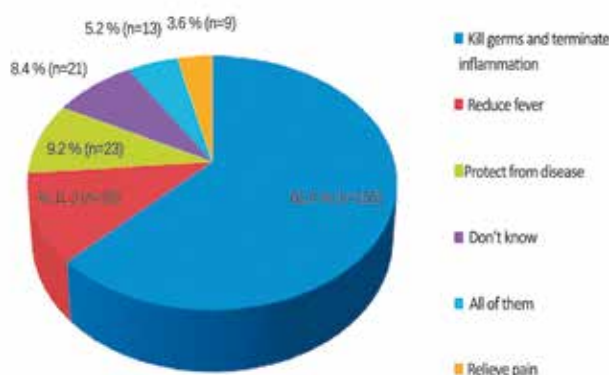
The rate of participants which presented to center for themselves was 78.0% (n=195), while 22.0% (n=55) for their children. Of participants, 38.8% (n=97) presented due to cold, 12.4% (n=31) chronic disease, 7.2% (n=18) urinary problems, 0.4% (n=1) diarrhea and 41.2% (n=103) due to other reasons.

The rate of those who stated that they had frequent antibiotics at home were 28.0% and 62.8% (n=157) stated that they had an infection or disease over the past year. Of these participants, 32.8% (n=82) had upper respiratory tract infection (URTI), 15.2% (n=38) urinary tract infection (UTI), 4.8% (n=12) lung, 2.4% (n=6) teeth, 1.6% (n=4) ear, and 1.2% (n=3) skin infection. 4.8% (n=12) had other chronic diseases. 58.8% (n=147) had used antibiotics over the past year. The rate of participants using antibiotics without prescription over the past year was 10.0% (n=25).

Of the participants, 88.2% (n=143) stated that they

used antibiotics prescribed by their doctors, 4.9% (n=8) of their own accord, 4.9% (n=8) at the advice of their family, 1.2% (n=2) nurses, and 0.6% (n=1) at the advice of pharmacists.

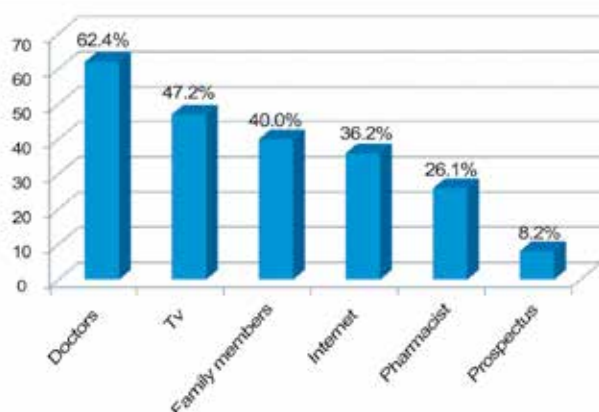
Of the participants, 28.0% (n=70) had antibiotics at home; of these antibiotics, 92.8% (n=65) were leftover, 5.7% (n=4) taken from relatives-neighbours, and 1.4% (n=1) drug sample. 17.6% (n=44) of the study group did not know the side effects of antibiotics. The answers to the question of the purpose of using antibiotics are given in **Graph 1**.



Graph 1 The answers to the question of the purpose of using antibiotics

Of the participants 141 (56.4%) stated that they used antibiotics until the end of the period recommended by their physicians, 123 (49.2%) until the complaint was over and 84 (33.1%) until all the antibiotics in the box were used.

The distribution of the antibiotics-related information sources of the participants is given in **Graph 2**.



Graph 2 Antibiotics-related information sources

While 11.2% (n=20) of the young adult group and 8.9% (n=5) of the middle-aged group used antibiotics

without a prescription, the senior group reported none. The seniors reported less antibiotic use (p=0.010). Most of the seniors stated that they stopped using antibiotics when their complaint was over (p=0.024). Although the majority of the participants considered doctors as the most important information source about antibiotics (62.4%;n=156), the elderly and the married people used television while young adults and the bachelors used the Internet as the most important information source (p=0.08; p=0.022).

It was determined that over the past year, women had more infections (p<0.01) and thus used more antibiotics at more frequent intervals (p=0.002; p=0.005). UTI was more common in women (p<0.01) than men.

Men (25.8%; n=32) were less aware of the side effects of antibiotics than women (9.5%; n=12) (p=0.001). The number of female participants who disagreed with the statements 'I stop using antibiotics when my complaint is over,' and 'I can ask my doctor to prescribe antibiotics,' was more than male participants (p=0.015; p=0.011). Married participants had more chronic diseases (p=0.02), used antibiotics more frequently (p=0.021), had more antibiotics available at home (p=0.023) and stopped using antibiotics when their complaint was over (p=0.001).

Low-educational-level group had more chronic diseases, used more medicines (p<0.01; p<0.01), and used antibiotics more frequently (p=0.01), they were less aware of the purpose of antibiotic use than the high-educational-level (p=0.011). The ratio of stopping antibiotics when the complaint was over was higher in the low-educational-level group (p<0.01).

The analysis of the responses of the participants to the antibiotic approach questions according to their level of education presented in **Table 2**.

It was determined that the participants who were born in Thrace had more chronic diseases and infections over the past year (p=0.040; p=0.021), and more URTI (p=0.031). The low-income group was less aware of the purpose of antibiotic use (p<0.01).

DISCUSSION

Antibiotics are among the most critical drug groups in the world and in our country with no rational drug use. Approximately 35% of the health budgets of developing countries are spent on antibiotics. According to 2017 health expenditure data, 11.8% of the total drug expenses were spent on antibiotics. In OECD countries, this rate is 8.1% (5).

Between 1995 and 2011, 65% of people with flu symptoms and 50.8% of people with cold symptoms used antibiotics in England (8). In 2017, the rate of antibiotic prescription by family physicians was 25% in Turkey (5).

Table 2 The analysis of the responses of the participants to the antibiotic approach questions according to their level of education

EDUCATIONAL LEVEL	I AGREE		NOT SURE		NOT AGREE		P value
	High	Low	High	Low	High	Low	
	% n	% n	% n	% n	% n	% n	
Colds may also improve without antibiotics.	70.4 95	73.9 85	11.1 15	13 15	18.5 25	13 15	>0,05
I stop the antibiotic when my complaint goes away.	45.9 62	67.8 78	5.9 8	4.3 5	48.1 65	27.8 33	0,02
Random use may render antibiotics ineffective.	80 108	80 92	14.8 17	13.3 18	6.7 9	5.2 6	>0,05
I can want the doctor to write antibiotics.	22.2 30	34.8 40	7.4 10	7.8 9	70.4 95	57.4 66	>0,05
I can't trust the doctor who doesn't prescribe antibiotics.	21.5 29	31.3 36	4.4 6	9.6 11	74.1 100	59.1 68	0,034
I like to use antibiotics.	7.5 10	7.8 9	3.7 5	2.6 3	88.8 119	89.6 103	>0,05

In the present study, the rate of patients who had an infection over the past year was 62.8% (n=157) and who used antibiotics at least once was 58.8%.

A study conducted in Greece reported that 74.6% of parents and 22.7% of their children used antibiotics without prescription (9). In Malta, 19% of adults and 11% of children used antibiotics without prescription (10). A study conducted in Turkey determined that 23.2% of people used over-the-counter drugs and 39.5% of them were antibiotics (11). In our study 10% of the participants stated that they used antibiotics without prescription. The fact that one out of every ten people uses antibiotics without a prescription is a significant problem. Awareness-raising of the society, the correct use of the media and the development of educational projects are essential for reducing this ratio.

In Cameroon, 14.2% of those with dental problems used antibiotics without a prescription and that women used antibiotics without a prescription more than men (12). The use of over-the-counter drugs in Turkey was found to be the highest among educated students and singles (13). Another study reported using antibiotics without a prescription as 12.9%, noting that it is more common in women, people with low incomes, and young people (14). In our study, using antibiotics without a prescription was more common in young adults. However, it did not differ according to gender, marital status, educational level, and monthly income level.

A study from Spain determined that the rate of availability of spare antibiotics at home was 37% (15). In a study conducted in Mersin, this rate was found to be 31% (13). The present study determined this rate as 28%, which is consistent with the literature. Availability of spare antibiotics at home indicates that the patients misused antibiotics and might misuse them again for future

complaints. The proper disposal of antibiotics is also vital for environmental health. To reduce these high rates, awareness-raising programs should be designed, and our society should be made aware of the rules of drug disposal.

A study conducted in China found that 31% of the participant mothers administered antibiotics when their children developed URTI while another multicenter study in Switzerland found that (in countries such as Monaco, Thailand, Turkey, and Colombia) patients with URTI expected their doctors to prescribe antibiotics (17). In the present study, female participants stated that they could ask their doctors to prescribe antibiotics more than male participants. Also, 28% stated that they did not believe that one can recover from cold without using antibiotics while 26% stated that they did not trust the doctors who do not prescribe antibiotics. Considering these data, it can be argued that 25-30% of the participants presented to the doctor with the expectation of their doctors to prescribe antibiotics, which is consistent with the literature. This indicates that some patients insist on their doctors prescribing antibiotics, that they might present to other doctors when their doctors do not prescribe antibiotics, and that it is sometimes difficult for doctors to convince their patients not to use antibiotics.

A study conducted in Malaysia found that 68% of the participants used antibiotics for fever and cough (18) while another study conducted with immigrant groups in New York found that most of the participants (78.9%) thought that antibiotics are used to relieve pain (19). In the present study, 26.4% of the participants had wrong information about the purpose of antibiotics (reduce fever, relieve pain and others) while 11.2% were unaware of its purposes. More male participants were unaware of the purpose of antibiotics than female (p=0.001). In a study conducted in Sweden, 90% of the participants

agreed with the statement 'When the person feels good, although he/she has not completed his/her antibiotic treatment, he/she can stop using the antibiotics' (20). In our study half of the participants agreed with the statement 'I stop using antibiotics when I feel good'. It was also found that female participants, low-educational-level group and low-income group stated that they stopped using antibiotics when their complaint was over more than their counterparts. On the basis of these data, we can argue that raising awareness of the principles of rational antibiotic use through structured educational programs covering people of all ages in the community or through appropriate public service announcements will be beneficial for both present-day and future generations.

In a study conducted with mothers who presented to the health centers for their children in Italy, mothers stated that their information sources about antibiotics were health professionals and their own experience (21). In a study conducted in Turkey on the information source, 49% stated that their information source was TV, 44.8% doctors, 30.5% the Internet, 40% family members, and 21.4% pharmacists (22). In our study, 62.4% stated that their information source was doctors. The fact that television is seen as the most useful information source after doctors suggests that public service announcements, which have increased in number in recent years, have been effective on the society. Especially older people watch more television, so it is expected that they will refer to television as their information source. The fact that 40.8% of the study participants referred to their family members and neighbors as their information source is both consistent with other studies in Turkey and indicates the neighboring relations arising from the traditional structure of our society (22). This fact, which can be seen as a factor in the misuse of antibiotics, suggests that the correct behavioral patterns can be disseminated more easily with the right education and awareness-raising programs.

Especially young adults, obtained information about antibiotics from the Internet. When planning training programs for young adults, it would be appropriate to use the Internet as a tool.

CONCLUSION

The present study concluded that the participants did not have sufficient information about the rational use of antibiotics. It is seen that lack of knowledge is reflected in their behaviors, leading to the irrational use of antibiotics. The most important task on the rational use of antibiotics is on the shoulders of us, doctors. Expectations and insistence of the patients lead to misuse and overuse of antibiotics. Therefore, it is vital that all health professionals, especially family physicians, pay attention to this subject and do their best to inform their patients about the rational use of antibiotics.

REFERENCES

1.) Saygı Ş, Battal D, Şahin ÖN. Importance of pharmaceutical wastes in terms of environment and human health. *Marmara Pharmaceutical*

Journal. 2012; 16(2): 82-90

2.) Topal M, Şenel GU, Arslan Topal EI, Öbek E. Antibiotics and their use. *Erciyes University Journal of Institute of Science and Technology*. 2015; 31(3): 121-27

3.) Kümmerer K. Introduction: Pharmaceuticals in the environment-Chapter 1; Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) as environmental pollutants, EPA, <http://www.epa.gov/esd/chemistry/pharma/kummer/intro.pdf>, 2002. (Accessed April 08, 2019)

4.) Kemper N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*. 2008; 8(1): 1-13

5.) Ministry of Health, Health statistics yearbook, 2017: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11588/istatistik-yilliklari> (Accessed March 03, 2019)

6.) Özçeliay G.A pilot study on rational drug use. *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2001; 30(2): 9-18

7.) Uzun S, Arslan F. Drug application errors. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008; 28(2) :217-22

8.) McNulty C. How much information about antibiotics do people recall after consulting in primary care? *Family Practice*. 2016; 33(4): 395-400

9.) Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, et al. Non-prescription antibiotic delivery in Greece, 2008 *Euro Surveill*. 2010; 15(7)

10.) Borg MA, Scicluna EA. Over-The-Counter Acquisition Of Antibiotics In The Maltese General Population. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 20(4): 253-257

11.) Karakurt P, Hacıhasanoğlu R, Yıldırım A, Sağlam R. Drug use in university students. *TAF Prev Med Bull* 2010; 9(5): 505-12

12.) Agbor MA, Azodo CC. Self medication for oral health problems in Cameroon. *Int Dent J* 2011; 61: 204-09

13.) Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur Ö. Attitudes and behaviors of primary health care providers about drug use. *Dicle Medical Journal* 2011; 38(4): 458-65

14.) Dağtekin G, Demirtaş Z, Alaiye M, et al. Attitudes and behaviors of rational drug use of adults admitted to primary health care. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. 2018; 3(1): 12-23

15.) Orero B, Gonzalez J, Prieto J. Storage of antibiotics in Spanish household. *Medicina Clinica* 2006; 19(3): 275-385

16.) O'Conner S, Rifkin DE, Yang YH, Wang JF, Levine O, Dowell S. Physician control of pediatric antimicrobial use in Beijing, China and its rural environs. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001; 20(7): 679-84

17.) Pechere JC. Patients interviews and misuse of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(3): 170-71

18.) Chan GC, Tang SF. Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infections in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia. *Singapore Med J* 2006; 47(4): 266

19.) Larson EL, Dilone J, Garcia M, Smolowitz J. Factors which influence Latino community members to self-prescribe antibiotics. *Nursing Research* 2006; 55(2): 94-102

20.) Vallin M, Polyzoi M, Marrone G, Klintz S R, Wisell K T, Lundborg C S. Knowledge and attitudes towards antibiotic use and resistance - A latent class analysis of a Swedish population. *Plos one*. 2016. doi.org/10.1371/journal.pone.0152160

21.) Zaffani S, Cuzzolin L, Meneghelli G, Gangemi M, Murgia V, Chiamenti G, Benoni G. An analysis of the factors influencing the paediatrician-parents relationship: The importance of the socio-demographic characteristics of the mothers. *Child Care Health Dev*. 2005; 31(5): 575-80

22.) Trepka MJ, Belongia EA, Chyou PH, Davis PJ, Schwartz B. The effect of a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic use in children. *Pediatrics* 2001; 107(1): 6

23.) Özge T. Investigation of the knowledge and behavior of antibiotic patients in primary health care. *T.C Sağlık Bakanlığı Pamukkale Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Denizli*, 2017.

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE BEYİN ÖLÜMÜ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 6 YILLIK RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

EVALUATION OF BRAIN DEATH CASES IN INTENSIVE CARE UNITS: A 6-YEAR RETROSPECTIVE STUDY

Mehmet Akif YAZAR

SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :117-122

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2019 / January 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

AMAÇ: Yoğun bakım ünitelerinde beyin ölümü olgularının dikkatli bir şekilde takip edilmesi, etkili bir organ donasyonu için önemlidir. Bu çalışmada bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde tespit edilen beyin ölümü olguları retrospektif olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma 01.01.2012 ile 01.01.2018 tarihleri arasında erişkin genel yoğun bakım ünitesinde gerçekleşen beyin ölümü olgularının arşiv kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Beyin ölümü olgularının demografik özellikleri, diğer servislerden yoğun bakıma gelene kadar geçen süre, yoğun bakım ünitesine gelişinden beyin ölümü tanısı konana kadar geçen süre, tanı amacıyla uygulanan destekleyici testler, aile organ bağıışı kabul/ret oranları ve nedenleri kayıt altına alındı.

BULGULAR: Beyin ölümü tanısı konan 30 vaka tespit edilmiştir. Vakaların hepsi (%100) ilk olarak acil servise başvurmuş olup, 6'sı (%20) acil servisten diğer servislere yatırılmıştır. Ameliyat kararıyla operasyona alındıktan sonra yoğun bakım ünitesine gelen hasta sayısı ise 5 (%16.6)'tir. Beyin ölümü olgularının ortalama yaşı 50 (18-75) idi. Olguların yarısı (%50) yoğun bakım ünitesine subaraknoid kanama nedeniyle yatırılmıştı. Olguların tümüne beyin ölümü tanısı amacıyla apne testi uygulanmış, fakat üç olguda apne testi tamamlanamamıştır. Klinik olarak beyin ölümü tanısı konan olguların tümünde tanıyı doğrulamak amacıyla bir destekleyici test kullanılmıştır. Beyin ölümü olgularının yoğun bakım ünitesine gelişinden beyin ölümü tanısı konana kadar geçen ortalama süre 144 saat idi. On dört olgudan (%46.6) bağıışı için aile onayı alınmıştır, fakat 12 olgu donör olmuştur. Bağıışı reddeden ailelerin en sık ret nedeni "aile bireyleri arasında kararsızlık" ve "vücudun bütünlüğünün bozulmasını istememe" olmuştur.

SONUÇ: Kadavra kaynaklı donör kayıp alanlarının belirlenerek ulusal organ bağıış sistemine yönelik eğitimlerin yeniden yapılandırılmasının, ülkemizdeki kadavradan donör teminine büyük katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Beyin ölümü, kadavra, organ bağıışı, yoğun bakım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Careful monitoring of brain death cases in intensive care units is essential for effective organ donation. In this study, we retrospectively evaluated the cases of brain death in the intensive care units of a state hospital.

MATERIAL AND METHOD: This study was carried out by examining the archives of the brain death cases that were occurred in the intensive care units between 01.01.2012 and 01.01.2018. The demographic characteristics of the cases, the duration from admission to the other services to the intensive care unit, the period from the intensive care unit admission to the diagnosis of brain death, the supportive tests applied for diagnosis, the family donation consent/reject rate and their reasons were recorded.

RESULTS: Thirty brain death cases were detected. All cases were admitted to the emergency department, six (20%) patients were transferred to other services after first referral and five patients (16.6%) were transported to the operating room before they arrived in the ICU. The median age of the cases was 50 (18-75) years. Half of the patients (50%) were admitted to the ICU due to subarachnoid hemorrhage. Apnea test was performed in all cases for diagnosis, but it could not be completed in three cases. In all cases (100%) a supportive test was used for confirmation of brain death after clinical diagnosis. The median time from the intensive care unit admission to the diagnosis of brain death was 144 hours. Fourteen cases (46.6%) were approved by their family for donation but 12 cases became donors. The most common reason for refusal was the "indecisiveness among family members" and "do not want the disruption of the body's integrity".

CONCLUSION: In our country, we believe that the determination of cadaver-induced donor loss areas and the restructuring of educational models for the national organ donation system will contribute greatly to the donation of cadavers.

Key words: Brain death, cadaver, organ donation, critical care

GİRİŞ

Beyin ölümü (BÖ), beyin sapı dahil tüm beyin fonksiyonlarının tamamen ve geri dönüşümsüz kaybıdır (1). Beyin ölümü kavramının tanımlanmasından sonra, BÖ

tanısı alan olgular organ yetmezliği nedeniyle tedavi bekleyen hastalar için umut olmuştur. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde tespit edilen BÖ olgularının dikkatli bir şekilde takip edilmesi, etkili bir organ donas-

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet Akif YAZAR

SBÜ. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Meram Yeni Yol Cad. No:92, Meram/Konya.

Tel: +90 332 221 00 00 Gsm: +90 505 566 57 58 E-posta: makifyazar@hotmail.com

yonu için önemlidir. Potansiyel donörün tespit edilmesinden, organ çıkarımına kadar geçen süre içerisinde donör organ bakımının yetersiz olması veya bu sürenin uzaması nakledilecek organın kaybına sebep olabilir (2). Potansiyel donörlerin takip edilmesi, beyin ölümü tanısının erken ve doğru bir şekilde konması, aile onamının alınması, organ çıkarımının kontrollü ve hızlı idare edilmesi ve tüm bu süreç içerisinde donör bakımının kalitesi, verimli bir transplantasyon için şarttır. Bu çalışmada, bir devlet hastanesinin YBÜ'lerinde son 6 yıl içinde tespit edilen BÖ olgularının özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onamı alındıktan sonra (Karar Tarih: 05.09.2018/Karar No: 2018/410), 01.01.2012 ile 01.01.2018 tarihleri arasında iki erişkin genel YBÜ'nde gerçekleşen BÖ olgularının arşiv kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. BÖ olgularının yaş, cinsiyet, YBÜ'ne geliş tanıları, ek hastalıkları, YBÜ'ne gelene kadar diğer servislere kalma süreleri, uygulanan cerrahi müdahaleler, YBÜ'ne gelişinden BÖ tanısı konana kadar geçen süre, BÖ tespitine katılan hekimler, tanı amacıyla uygulanan destekleyici testler, aile bağış kabul/ret oranları ve nedenleri, çıkarılan organ sayıları kayıt altına alındı. Bunlara ek olarak, BÖ olgularının takibi esnasında gelişen diabetes insipidus sıklığı, hipotansiyon, hipotermi ve elektrolit dengesizlikleri not edildi. Çalışmaya yukarıda belirtilen tarihler arasındaki tüm BÖ olguları dahil edilirken, bu tarihler haricinde gerçekleşen BÖ olguları çalışma dışı tutuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Windows 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirildi. Demografik veriler tanımlayıcı olarak analiz edildi. Değişkenler ortanca (minimum-maksimum) veya yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

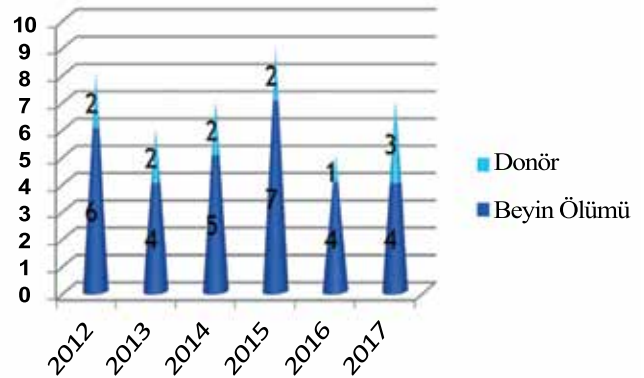
01.01.2012 ile 01.01.2018 tarihleri arasında erişkin genel YBÜ'lerimizde BÖ tanısı ile takip edilen 30 vaka tespit edildi. Araştırmada incelenen olguların demografik verileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Olguların yıllar içerisindeki dağılımı ve donör olma sayıları ise **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Subaraknoid kanama (SAK) ile gelen 15 (%50) hastanın 9'u (%30) trafik kazası nedeniyle, 6'sı (%20) ise düşme veya diğer travmalarla oluşmuştu. SAK ile gelen hastaların ortanca yaşı 30 (18-70) idi. En sık ek hastalık hipertansiyon idi ve olguların 10'unda (%33.3) hipertansiyon mevcuttu. Olguların tümü (%100) ilk olarak acil servise başvurmuş olup, 6'sı (%20) ise YBÜ harici diğer servislere yatırılmıştır. Acil servisten sonra ameliyat kararı alınıp, operasyona alındıktan sonra YBÜ'ne gelen hasta sayısı ise 5 (%16.6) idi. Bu olgulara uygulanan müdahalelerin 3'ü intrakranial dekompresyon, 2'si splenektomi cerrahisi idi. Diğer servislere gelen olgular, başarılı CPR sonrası ve serebral enfarkt ile serviste takip edilirken durumu ciddileşip YBÜ'ne gelen olgulardan oluşmakta idi. Olguların YBÜ'ne gelmeden

önce acil serviste veya diğer servislere kaldığı süreler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Beyin ölümü olgularının demografik verileri

	(n, %)
Yaş (yıl; minimum-maksimum)	50 (18-75)
Cinsiyet (n, E/K)	21/9
YBÜ'ye Yatış Tanısı	
Subaraknoid kanama	15 (%50)
Serebral enfarkt	7 (%23.3)
Subdural hematom	2 (%6.6)
Başarılı kardiopulmoner resüsitasyon	2 (%6.6)
Karbon monoksit intoksikasyonu	1 (%3.3)
İntrakranial apse	1 (%3.3)
Diğer	2 (%6.6)
Ek Hastalıklar	
Koroner arter hastalığı	2 (%6.6)
Kalp yetmezliği	1 (%3.3)
Hipertansiyon	10 (%33.3)
Diabetes mellitus	5 (%16.6)
Akut/kronik böbrek yetmezliği	3 (%10)
Diğer*	5 (%16.6)

* Pnömoni, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Hepatit-B, Mesane Tümörü



Şekil 1. Beyin ölümü ve bu olgulardan sağlanan donör sayılarının yıllara göre dağılımı

Olguların tümüne BÖ tanısı amacıyla apne testi uygulanmış fakat iki (%6.6) olguda desatürasyon ($SpO_2 < \%80$), bir (%3.3) olguda kardiyak aritmi nedeniyle test tamamlanamamıştır. Bu 3 olgunun BÖ tanısı, bir görüntüleme yöntemi ile teyit edilerek konmuştur. Klinik olarak BÖ tanısı konan olguların tümünde (%100) tanıyı doğrulamak amacıyla bir destekleyici test kullanılmıştır. Destekleyici test olarak 8 (%26.6) olguda

kranial bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, 21 (%70) olguda kranial manyetik rezonans (MR) anjiyografi, bir (%3.3) olguda ise transkranial doppler ultrasonografi kullanılmıştır. Sadece 2 olguda MR görüntülemeye minimal kontrast dolumu gözlenmiş olup 48 saat sonra yapılan kontrol görüntüleme tetkiki klinik olarak BÖ ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 2. Vakaların YBÜ öncesi servislerde kalış süreleri

Geldiği Yer	Olgu Sayısı (n, %)	YBÜ öncesi kalış süresi (saat)
Acil servis	19, %63.3	3.8 (0.8-5.8)
Acil servis sonrası ameliyathane	5, %16.6	2.5 (1.7-3.2)
Acil servis sonrası diğer servisler	6, %20	98.6 (64-120)

2014 yılı öncesindeki 10 olgu için kardiyoloji, nöroloji, beyin cerrahi ve anestezi uzmanından oluşan dört hekimin oy birliği ile BÖ tespiti yapılmış olup 2014 yılından sonraki 20 olgunun BÖ tespitinde, 20 olguda anestezi uzmanı, 13 olguda beyin cerrahi uzmanı ve yedi olguda nöroloji uzmanı bulunmuştur.

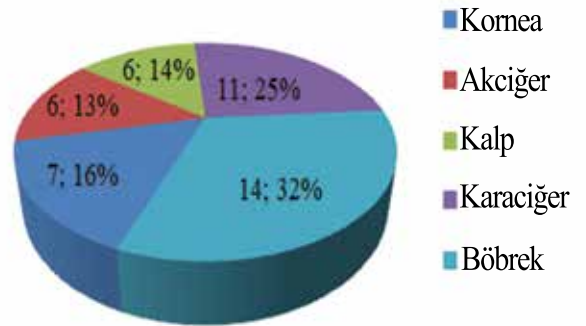
BÖ olgularının YBÜ'ne gelişinden BÖ tanısı konana kadar geçen süre 144 (14-456) saat idi. Donör bakımı sırasında karşılaşılan en sık komplikasyonlar, hipotermi, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve diabetes insipidus idi. En sık görülen elektrolit bozukluğu hipernatremi (n=14, %46.6) idi ve bu olguların tamamı intrakranial travma nedeniyle mannitol tedavisi alan hastalardan oluşmakta idi. Donör bakımı esnasında gelişen komplikasyonlar **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Donör bakımı esnasında olgularda gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	n, %
Hipotermi (<35°C)	27, %90
Hipotansiyon (SKB<90 mmHg)	21, %70
Elektrolit bozukluğu (hipernatremi, hiper/hipopotasemi vb)	18, %60
Diabetes insipidus (İdrar çıkışı>4/mL/kg/saat)	6, %20

Aile bağış kabul ve ret oranlarına bakıldığında, 14 olgudan (% 46.6) bağış için aile onayı alınmıştır. On altı (%53.3) olgu ise bağış için aileleri tarafından reddedilmiştir. Aileleri tarafından bağış kabul etme nedenleri arasında en sık sebep "başka insanların hayatını kurtarmak" olmuştur. Bağış reddeden ailelerin en sık ret nedeni ise "aile bireyleri arasında kararsızlık" ve "vücudun bütünlüğünün bozulmasını istememe" olmuştur. Aileleri tarafından bağış onaylanan olgulardan 12'si (%40) do-

nör olmuş, iki olgu Hepatit-B ve mesane tümörü varlığı nedeniyle donör olamamıştır. Donör olan olguların ortanca yaşı 48.5 (18-70) idi. Donör olan olgulardan alınan ve nakli gerçekleşen organlar **Şekil 2**'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Donör olan olgulardan alınan ve nakli gerçekleşen organların sayısı ve yüzdeleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında erişkin YBÜ'lerinde BÖ tanısı alan 30 olgu saptanmış, 14 olgu (%46.6)'nun bağış için aile onayı alınmış, bunların 12'si (%40) donör olmuştur.

Bir ülkenin kadavradan donör teminini yansıtan gösterge, milyon kişi başına düşen kadavradan donör sayısı (pmp = per million person)'dir. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre ülkemizde 2017 yılında toplam 2046 BÖ olgusu tespit edilmiş olup bunların 551'inden (%26.95) aile onayı alınmıştır (3). Buna göre 2017 pmp değeri 6.97 pmp olarak bulunmaktadır. 2015 verilerine göre İspanya'da bu değer 39.8 pmp, Belçika'da 31.8 pmp, Amerika'da 28.4 pmp, Macaristan'da 23.9 pmp, İngiltere'de 20.2 pmp'dir (4). YBÜ'lerinde potansiyel donör takiplerinin yeterince yapılamaması, BÖ olgularına erken tanı konulamaması, yeterli donör bakımının yapılamaması, BÖ tanısı koyma veya aile onayı alma aşamasına kadar geçen sürenin uzaması, aile onayının alınamaması ve sağlık personelinin BÖ ve organ nakli konusunda yeteri kadar eğitilememesi, ülkemizde kadavra kaynaklı organ nakil oranlarının düşük olmasının nedenleri arasında sayılabilir.

BÖ olgularının nedenleri arasında en sık sebep genellikle travmatik beyin hasarıdır. Bir trafik kazası veya bir iş kazası nedeniyle meydana gelen ciddi kafa travmaları, bir intrakranial kanamayla sonuçlanabilir ve bu hastalar genellikle genç ve erkek hastalardır. Bizim araştırmamızda BÖ olgularının ortanca yaşı 50 idi ve %70 erkek cinsiyet idi. Bu durum literatür ile de uyumlu bulundu.

İntrakranial basınç artışına neden olan hadiseler (serebral hipoksi, SAK veya intraserebral hemoraji) sonrasında geri dönüşümü olmayan beyin sapı hasarı ve BÖ geliş-

bilir. Travmatik beyin hasarı ve buna bağlı intrakranial kanamalar, tıkaçıcı nitelikteki serebrovasküler hadiseler, spontan dolaşımın tekrar sağlandığı kardiyopulmoner resüsitasyonlar ve meningoensefalit, beyin tümörü veya intrakranial apse gibi kafa içi hadiseler, BÖ'nün en sık nedenleri arasında sayılabilir (5). Kendi hastanelerinde yaptıkları taramalarda Öksüz ve ark. ile Karasu ve ark., en sık BÖ nedeninin intraserebral kanama (sırasıyla %58 ve %47) olduğunu ifade etmişlerdir (6, 7). Bizim BÖ olgularımızda da YBÜ'ne yatışın en sık sebebi (%50) travmaya bağlı SAK idi.

BÖ olgularında bulunan ek hastalıklar, tanıyı zorlaştıracığı gibi kadavradan yapılacak olan donör organ sayısını da azaltacaktır. Bir enfeksiyon odağının olması nakil sürecinin uzamasına yol açabilir. Diğer taraftan organ yetmezliği bulunan bir kadavradan daha az sayıda organ çıkmasına neden olacaktır. Bizim olgularımızda en sık belirlenen ek hastalık hipertansiyon idi (%10). İki olguda koroner arter hastalığı olması, bir olgunun kalp yetmezliği olması nedeniyle kalp, bir olguda kronik böbrek yetmezliği ve iki olguda akut böbrek yetmezliği gelişmesi nedeniyle böbrek nakli gerçekleştirilemedi. İki olgu (%6.6) Hepatit-B ve malignite olması nedeniyle hiçbir şekilde donör olamadılar.

BÖ olgularının ilk başvurdukları hastane üniteleri ve bu ünitelerde geçirdikleri süreler, potansiyel donörlerin tespit edilmesi ve BÖ için erken tanı konması açısından önemlidir. Diğer servis sorumluları ve organ nakil koordinatörleri arasındaki iyi bir iletişim sayesinde bu süre kısaltılabilir. Bu sayede erken tanı ve daha iyi bir donör bakımı sağlanabilir. Literatürde bu süreyi gösteren bir başka araştırma ile karşılaşmadık. Bizim olgularımızdan 19'u (%63.3) acil servisten sonra direk olarak YBÜ'ne transfer edildi. Bu olguların acil serviste bekleme süresi 4 (0.8-6) saat idi. Diğer servislerden YBÜ'ye transfer edilen olguların YBÜ öncesi servislerde kalış süreleri ise 111 (64-120) saat idi.

Apne testi BÖ tanısının vazgeçilmez bir parçasıdır (8). Apne testinde, genellikle vaka 6-10 dakika boyunca mekanik ventilatörden ayrılır, spontan solunumun olmadığı ve arteriyel kan gazında PaCO₂'nin 60 mmHg'nin üzerine çıkması veya bazal değerden 20 mmHg kadar bir artış olması beklenir. Bu süre içinde vakada kardiyak aritmi, desatürasyon veya hipotansiyon gelişebilir. Bu durumda olgu hızla tekrar mekanik ventilatöre bağlanarak %100 O₂ ile ventile edilmelidir. Bu şekilde apne testi tamamlanamayan vakalar için uygun koşullar sağlandığında apne testi tekrarlanır. Yine aynı sonuçlar meydana geldi ise beyin kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurulur (9). Araştırmamızdaki olguların üçünde (%10) apne testi tamamlanamamış ve kesin tanı beyin kan dolaşımını değerlendiren bir destekleyici görüntüleme yöntemleri ile konmuştur.

Beyin ölümü klinik bir tablodur. Ön koşulların sağlandığı, bekleme süresinin tamamlandığı ve altta yatan neden bilindiği durumlarda, hekimler kurulu gerek görmedik-

çe destekleyici test şartı bulunmamaktadır. Bununla birlikte "Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakil Hizmetleri Yönetmeliği (Resmî Gazete: 01.02.2012-28191)" Ek-1 (Beyin ölümü tanısı)'e göre "Klinik beyin ölümü tanısı almış vakalarda, yenidoğan (iki aydan küçük) grubunda iki adet destekleyici test, iki ay ve üzerindeki diğer vakalarda ise hekimler kurulunun uygun göreceği bir laboratuvar yöntemi ile beyin ölümü tanısı teyit edilir" denmektedir (10). Ayrıca Türk Nöroloji Derneği kılavuzu, beyin ölümü klinik tanısının serebral kan dolaşımı veya beyin elektriksel aktivitesi hakkında bilgi veren testler ile desteklenmesini önermektedir (11). En ideal destekleyici test, evrensel olarak kullanılabilen, olabilirse yatak başında uygulanabilen ve ilaçlardan etkilenmeyen hassasiyeti ve özgüllüğü yüksek olan testtir (12). Bizim çalışmamızda olguların tümünde (n=30, %100) tanıyı doğrulamak amacıyla bir destekleyici test kullanılmıştır.

Yakın bir zamana kadar ülkemizde geçerli kanun ışığında beyin ölümü tespiti için bir nöroloji, bir nöroşirürji, bir kardiyoloji ve bir anestezi uzmanının fikir birliğine gerek duyulmakta idi (13). 2014 yılında yapılan revizyon ile beyin ölümü tespiti için biri nöroloji veya beyin cerrahi uzmanı, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanı olmak üzere iki hekim görüşü yeterli hale gelmiştir (14). Bizim araştırmamızda, 2014'den önceki olgularının tümünde 4 hekimin oy birliği ile BÖ tespiti yapılmış olup, 2014 yılından sonraki 20 olgunun tümünde (%100) anestezi uzmanı, 13'ünde (%65) beyin cerrahi uzmanı ve 7'sinde (%35) nöroloji uzmanı bulunmuştur.

Beyin ölümünden sonra sağlanan yoğun destek tedaviye rağmen genellikle birkaç gün içerisinde kalbin durması kaçınılmazdır. Bu nedenle BÖ tanısının konması sırasında gereksiz zaman kayıplarının önlenmesi, potansiyel donörlerin kaybını azaltacaktır. YBÜ'lerinde bilhassa nörokritik hastaların olası BÖ açısından göz önünde tutulması, BÖ tanı koyma süresini kısaltacaktır. Karasu ve ark., olgularının %86'sına ilk bir hafta içerisinde BÖ tanısı koymuşlardır (7). Battal ve ark. ise araştırmalarında BÖ tespit süresinin ortalama 106.2 saat olarak bulduklarını ifade etmişlerdir (15). Kıraklı ve ark.'nın BÖ tanı süresinin organ bağıışı oranlarına etkisini araştırdığı bir çalışmada, BÖ tanı süresi olarak klinik tanıdan rapor düzenlenmesine kadar geçen süreyi dikkate almışlar ve ailesi organ bağıışını kabul eden olgularda 6 (5-16) saat, reddeden olgularda 22 (6-90) saat olarak bulmuşlardır. Bizim olgularımızda BÖ tespit süresi için, olgunun YBÜ'ne gelişinden, BÖ kesin tanısı konulana kadar geçen süre dikkate alınmıştır. Çünkü biz YBÜ'lerindeki potansiyel BÖ olgularının tespit edilme süresini belirlemeyi amaçladık. Olgularımızda bu süre literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha uzun (144 saat) idi.

Nakil öncesi donör bakımı esnasında meydana gelecek en sık komplikasyonlardan biri hipotansiyondur (16). Buna ek olarak, kardiyak aritmiler, kardiyak arrest, akciğerlerle ilgili sorunlar (nörojenik pulmoner ödem, akut respiratuvar distress sendromu, pnömoni, ventilatör iliş-

kili akciğer hasarı vb), yüksek doz dopamin kullanımına bağlı akut tübüler nekroz, hipotermi, diabetes insipidus, mannitol ve hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez ve hipernatremi görülebilir. Bu komplikasyonlar donör bakımı sürecinde mutlaka tedavi edilmeli ve donör kaybı en aza indirgenerek transplantasyon sonrası organların optimum fonksiyon görmeleri sağlanmalıdır. Bizim olgularımızın %90'ında hipotermi, %70'inde hipotansiyon gözlenmiştir. Hipotansiyon gelişen olguların inotrop destek ihtiyacı olmuştur. İnotropik ajan desteği verilen olguların beşinde (%23.8) kalp nakli düşünülmemiştir. Beyin ölümü olgularında hipotalamo-hipofizer aksın hasarına bağlı gelişen diabetes insipidus, aşırı diürez ile hipernatremiye neden olabilir. Diğer taraftan mannitol gibi osmotik diüretiklerin kullanımı, hipovolemik hipernatremiye neden olabilir (17). Olgularımızın %46.6'sında hipernatremi (>150 mEq/L) vardı ve hipernatremi ile giden olguların tamamında diabetes insipidus gelişmiş idi. Biz yüksek oranda hipernatremi görülmesinin, intraserebral ödemi azaltmak amacıyla kullanılan osmotik diüretik tedavisine bağlı olabileceğini düşündük.

BÖ olgularının organlarının alınabilmesi için kişinin hayatta iken organlarını tedavi, teşhis ve bilimsel amaçlar için bağışladığını resmi veya yazılı bir vasiyetle belirtmiş olması yeterlidir (18-20). Ancak ülkemizdeki uygulamada, kişinin organ bağış kartı olsa dahi aile içi tartışmalara fırsat vermeme adına aile rızasının alınması ilkesi ön plandadır. Bu amaçla ailelerin organ bağışına onay vermelerinde, görüşmenin bu konuda uzman ve deneyimli bir kişi tarafından yapılmasının etkili olduğu ifade edilmektedir (21). Ülkemizde kadavradan donör temininde aile onamı bölgesel olarak kültür ve eğitim düzeyine göre farklılıklar gösterebilmektedir. İzmir ilindeki bir hastanede yapılan çalışmada aile onam oranı %69 (22), Bursa ilinde bir hastanede %34.2 (7), İstanbul'da bir hastanede %29 (15), Kahramanmaraş ilindeki bir hastanede ise bu oran %34.5 (6) olarak bulunmuştur. Bizim hastanemizde aile onay oranı %46.6 idi. Yazar ve ark.'nın, Nevşehir il merkezinde yaşayan halkın organ nakli ve bağışı konusundaki bilgi ve tutumlarını araştırdıkları bir anket çalışmasında, 20-35 yaş grubunda olanların ve eğitim seviyesi daha yüksek olanların organ bağışı hakkında bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu ve organ bağışında bulunmak istedikleri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada organ bağışını reddedenlerin en sık ileri sürdüğü sebepler ise, sorumluluk almak istememe (%24.8), dinen uygun görmeme (%20.5) ve vücut bütünlüğüne müdahale etmek istememe (%18.6) şeklinde bulunmuştur. Bizim araştırmamızda organ bağışını reddeden ailelerin ret nedenleri arasında en çok iki sebep "aile bireyleri arasında kararsızlık" ve "vücut bütünlüğünün bozulmasını istememe" idi. Bunun yanında aile onam oranlarını artırmak için iyi eğitilmiş yeterli sayıda organ nakil koordinatörlerine ihtiyaç vardır. Tokalak ve ark.'nın Türkiye'de organ nakil koordinasyonu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, kadavradan donör temininde organ nakil koordinatörlerinin kritik rol oynadığı yeni bir sisteme ihtiyaç olduğundan bahsedilmiştir (23). Bu nedenle Sağlık Bakanlığı bünyesinde organ

nakil koordinatörlük eğitiminin merkezi, daha kaliteli ve profesyonel hale getirilmesi, düzenli ve devamlılık gösteren koordinatörlük eğitimlerinin yapılması ve bu eğitimlerde elde edilen tecrübelerin tüm hastane personeli arasında yaygınlaştırılması amaçlanmalıdır. Organ bağışı konusunda aile izni ile ilgili bu farklılıkların halkın organ bağışı hakkındaki bilgi düzeyine ve organ nakil ekibinin deneyimlerine bağlı olabileceğini düşündük.

Araştırmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. İlk olarak bu çalışma retrospektif bir araştırma olup veriler bilgisayar üzerindeki hastane bilgi yönetim sisteminden ve arşivdeki hasta dosyalarından elde edilmeye çalışılmıştır. Hasta kayıtlarının yanlış veya eksik tutulmasının, bizim sonuçlarımızı da etkileme olasılığı vardır. Örneğin olgulara ait ek hastalıkların sorgulanması, birey ile birebir görüşülemeden yakınlarının verdiği bilgilere göre kayıt edilmiştir. İkinci olarak, biz potansiyel donör tespitinin öngörülebilirliği adına BÖ tespit süresi olarak olguların YBÜ'ne gelişinden kesin tanı konulmasına kadar geçen süreyi dikkate aldık. Fakat beş olgu ek hastalıkları (pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut böbrek yetmezliği vb) nedeniyle YBÜ'ne gelmiş olup en az 10 günden fazla tedavi görmüş ve sonrasında BÖ gerçekleşmiştir. Bu olgular ortalama BÖ tespit süresinin daha uzun olmasına neden olmuştur.

SONUÇ

Ülkemizde organ nakil listesinde bekleyen hastaların en kısa sürede tedavi olabilmeleri, kadavradan temin edilecek olan organ sayısının artırılması ile mümkündür. Acil servislere akut kafa travması ile başvuran nörokritik hastalarda BÖ gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu tür vakaların servis sorumluları veya organ nakil koordinatörleri tarafından takibi, potansiyel donör tespit sisteminin bir parçası olmalıdır. En kısa sürede klinik tanının konması ve başarılı aile görüşmeleri, kadavradan donör temin sayısını artıracaktır. Kadavra kaynaklı donör kayıp alanlarının belirlenerek ulusal organ bağış sistemine yönelik eğitimlerin yeniden yapılandırılmasının, ülkemizdeki kadavradan donör teminine büyük katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1.)Young GB, Aminoff MJ. Diagnosis of brain death. UpToDate, 2016.
- 2.)Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. J Nephrol 2002;15:22-8.
- 3.)T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Organ Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı, Türkiye Beyin Ölümü İstatistiği. <https://organ.saglik.gov.tr/web>.
- 4.)Weiss J, Elmer A, Mahillo B, Domínguez-Gil B, Avsec D, Nanni Costa A, et al. Evolution of deceased organ donation activity versus efficiency over a 15-year period: An International Comparison. Transplantation 2018; 102: 1768-78.
- 5.)Jennett B. Brain Death. Intensive Care Med 1982; 8: 1-3.
- 6.)Öksüz H, Arslan M, Gişi G, Doğu B, Gökçe M, Yavuz C, et al. Hastanemiz cerrahi yoğun bakım ünitesindeki 2010-2013 yılları arasındaki beyin ölümü bildirimleri. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi 2014; 4: 45-50.
- 7.)Karasu D, Yılmaz C, Karaduman İ, Çınar YS, Pekel NB. Beyin

- ölümü olgularının retrospektif analizi. Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derg 2015; 6: 23-6.
- 8.)Lang CJ, Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death. Acta Neurol Scand 2005; 112: 358-69.
- 9.)Ethem Murat Arsava. Beyin Ölümü Tanısı: Kinik ve Laboratuvar. ed. Eyüp Kahveci, C. Ata Bozoklar, M. Akif Topçuoğlu. 1. Baskı, Ankara: Beyaz Kitap; 2015.s103.
- 10.)Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği. 01.02.2012. 28191. Ek-1 (6/b): Beyin Ölümü Tanısı.
- 11.)Arsava EM, Demirkaya S, Dora B, et al. Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Tanı Klavuzu. Türk Nöroloji Dergisi, 2014; 20: 101-4.
- 12.)Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, et al. Technical aids in the diagnosis of brain death: A comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 624-30.
- 13.)Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakil Hakkında Kanun. Tarih: 29.05.1979, Sayı: 2238.
- 14.)Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşların Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Konularda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. 27.01.2014.
- 15.)Battal M, Horoz A, Karatepe O, Çitgez B. Beyin ölümü tespitinde araştırma hastanesi deneyimi. Şişli Etfal Tıp Bülteni 2013; 47: 59-62.
- 16.)Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a Level I trauma center J Trauma 1990; 30: 728-32.
- 17.)Marks SL, Taboada J. Hyponatremia and Hypertonic Syndromes. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1998; 28: 533-43.
- 18.)Yüctin L. Aile ile Görüşme ve İzin Alınması. In: Yüctin L, ed. organ nakli koordinasyonu el kitabı. Antalya, 2007:81-90.
- 19.)2238 Sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun 1979/R.G. 16655. Erişim: <http://www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/526.html> (Erişim, 14 Haziran 2012).
- 20.)2238 Sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması ve Nakli Hakkında Kanun. Erişim: <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2238.doc> (Erişim, 15 Aralık 2014).
- 21.)Villar CR. Family Approach for Organ Donation. In: ValeroR, ed. Transplant coordination manual: the new vital cycle. Barcelona; 2007:135-52.
- 22.)Kıraklı C, Uçar ZZ, Anıl AB, Özbek İ. Yoğun bakımda beyin ölümü kesin tanı süresinin kısılmasının organ bağıışı oranlarına etkisi. Yoğun Bakım Dergisi 2011;1: 8-11.
- 23.)Tokalak I, Karakayali H, Moray G, Bilgin N, Haberal M. Coordinating organ transplantation in Turkey: effects of the National Coordination Center. Prog Transplant 2005; 15: 283-5.

DOĞUMUN İKİNCİ EVRESİNDE EPİDURAL ANALJEZİDE BUPİVAKAİN İLE BUPİVAKAİN VE FENTANİL KOMBİNASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF BUPIVACAINE AND BUPIVACAINE PLUS FENTANYL COMBINATION USED IN EPIDURAL ANALGESIA IN THE SECOND STAGE OF LABOUR

Meltem Bababalım BEKTAŞ¹, Alp ALPTEKİN², Bülent BALTACI¹, Türkyay ÇAKAN¹, Nurten ÜNAL¹

¹SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

²SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :123-127

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Nisan 2019 / April 2019

ÖZET

AMAÇ: Doğumun 2. evresinde epidural yolla uygulanan düşük konsantrasyondaki bupivakain ve fentanil kombinasyonu ile daha yüksek konsantrasyondaki bupivakaini, analjezi kalitesi, bu evrenin süresi ve seyri, çıkımda enstrümantasyon gereksinimi, hemodinamik parametreler ile maternal ve neonatal yan etkiler bakımından karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Doğum eylemi başlamış ve ağrı kontrolü planlanan 40 gebe rastgele 2 gruba ayrıldı. Epidural kateterizasyonu takiben doğumun 1. evresinde her 2 gruba 3 ml % 0.5 bupivakain ve 1 ml fentanil (50 mcg), 8 ml % 0.9'luk NaCl ile 12 ml'ye tamamlanarak verildi. Doğumun 2. evresinde ise 1.gruba (n=20) 4 ml % 0,5 bupivakain ve 4 ml %0.9'luk NaCl (toplam 8 ml), 2.gruba (n=20) ise 3 ml % 0.5 bupivakain, 1 ml fentanil (50 mcg), 8 ml % 0.9'luk NaCl kombinasyonundan 8 ml verildi. Çalışma süresince maternal sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızı ve fetal kalp atım hızları izlendi. Ağrı ve analjezinin etkinliği VAS ve "pin-prick" yöntemleri ile değerlendirildi, maternal ve neonatal yan etkiler kaydedildi.

BULGULAR: Birinci grupta analjezi başlama süresi anlamlı olarak uzun (p<0.001), toplam analjezi süresi ise anlamlı olarak kısa bulundu (p<0.001). İkinci evre süresi açısından gruplar arası fark bulunmadı (p>0.05). Doğumun 2. evresindeki epizyotomi tamiri için ek analjezik gereksinimi, 1.grupta 2. gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0.001).

SONUÇ: Doğumun 2.evresinde doğum ağrısını gidermede her iki uygulama yöntemi de yararlı olmakla birlikte fentanil ilave edilen grupta analjezi açısından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epidural analjezi, doğum, bupivakain, fentanil

GİRİŞ

Doğum ağrısı kadın popülasyonundaki en şiddetli akut ağrı çeşididir. Yapılan çalışmalar ile ağrının hem gebe fizyolojisini hem de doğumun kendi dinamiğini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Doğum ağrısının tedavisi diğer akut ağrıların tedavi yöntemlerinden önemli farklılıklar gösterir. Ağrı çeken gebede etkin analjezi sağlamaya çalışırken, gebenin vital fonksiyonlarının bozulmaması,

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to compare the analgesic quality, progress and duration of second stage of labor, need for instrumental delivery, hemodynamic parameters, maternal and fetal side effects of lower concentration of bupivacaine plus fentanyl combination with a higher concentration of bupivacaine used via epidural route in second stage of labor.

MATERIAL AND METHOD: Fourty parturient, in whom labour analgesia was planned, were randomized into 2 groups. After placement of epidural catheter, 3 ml of 0.5% bupivacaine plus 1 ml fentanyl (50 mcg) with 8 ml of 0.9 % NaCl were given to all patients in both groups in the first stage of labor. In the second stage of labor, 4 ml 0.5% bupivacaine plus 4 ml 0.9 % NaCl were given to the patients in the first group (n=20), while 8 ml of combination of 3 ml of 0.5% bupivacaine plus 1 ml fentanyl (50 mcg) with 8 ml of 0.9 % NaCl were administered to the patients in the second group. During the study, maternal systolic and diastolic blood pressures, heart rates and fetal heart rates were monitored. Pain and effectiveness of analgesia were assessed by VAS and pin-prick test and maternal and neonatal side effects were recorded. Results: In the first group, the onset time of analgesia was significantly (p<0.001) longer and total analgesia time was shorter. Duration of the second stage of labor was similar between the groups (p>0.05). Rescue analgesic for episiotomy repair in the second stage of labour was significantly higher in the first group (p<0.001).

CONCLUSION: Although both methods were effective in relieving pain of the second stage of labor, the analgesic effects were better in patients receiving combination of bupivacaine and fentanyl.

Keywords: Epidural analgesia, labor, bupivacaine, fentanyl

doğuma aktif katılımının engellenmemesi ve yenidoğanın vitalitesinin etkilenmemesine dikkat edilmelidir (1).

Epidural bloğun doğum eyleminde kullanılmaya başlanmasından sonra, epidural analjezinin doğumun ilerlemesine ve/veya enstrümantal doğum sıklığına etkisi tartışılmıştır (2). Lokal anesteziklerin değişik konsantrasyon ve volümlerinin kullanılması, opioidlerin ilave

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Meltem Bababalım BEKTAŞ

SBÜ Ankara EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sakarya Mahallesi Ulucanlar Caddesi No:89 Altındağ- Ankara

Tel: +90 312 595 3175 Gsm: +90 532 658 65 62 E-Posta: meltembektas@yahoo.com

edilmesi tartışmalara cevap vermeye yöneliktir (3,4). Epidural analjezide lokal anestezikler nonselektif olarak sinir bloğu oluşturup, ağrıyı etkili biçimde ortadan kaldırmaktadırlar. Opioid ilavesi ise lokal anestezik dozunun azaltılması ve dolayısıyla yan etkilerin, özellikle motor bloğun azalmasıyla birlikte anne konforunun ve analjezi kalitesinin artırılmasına yöneliktir (5).

Bu çalışmada; doğumun 2. evresinde epidural yolla uygulanan düşük konsantrasyondaki bupivakain ve fentanil kombinasyonunun, daha yüksek konsantrasyondaki bupivakain ile karşılaştırılarak, doğumun 2. evresindeki analjezi kalitesi, bu evrenin süresi ve seyri, çıkmada enstrümantasyon gereksinimi, hemodinamik değişiklikler ile maternal ve neonatal yan etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastane etik kurul izni ve hasta yazılı onamları alınarak, 18-40 yaş, ASA I-II grubu, epidural analjezi ile ağrısız doğum yapmak isteyen ve vaginal doğum yaptırılması planlanan 40 primigravid gebe dahil edildi.

Gebelerin çalışmaya alınma kriterleri; 37-42 hafta gebelik, sefalik prezentasyonda tek fötüs bulunması, gebelik sürecinin komplikasyonsuz seyretmesi, düzenli uterus kontraksiyonlarının olması, doğumun aktif fazına girilmesi, servikal dilatasyonun 4-5 cm arasında olması, baş-pelvis uygunsuzluğunun olmaması, fötal angajmanın gerçekleşmesi, fötal distres halinin olmaması olarak belirlendi.

İşlem uygulanmadan önce tüm gebelere antekübital bölgeden venöz yol açılarak, 500 ml % 0.9 NaCl infüzyonuna başlandı ve anne adayları kapalı opak zarf yöntemi kullanılarak 20'şer kişilik iki gruba randomize edildi.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin noninvaziv yöntemle sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), kalp atım hızı (KAH), SpO2 değerleri sürekli izlendi ve çalışma öncesi değerler kaydedildi. Ayrıca uterus kontraksiyonları ve fötal kalp atım hızı (FKAH) "corometrix tokokardiograf" monitörü ile izlendi ve başlangıç verileri kaydedildi.

Oturur pozisyonda enjeksiyon bölgesi cilt dezenfeksiyonu sonrasında, L3-4 aralığına 2 ml % 2'lik lidokain ile infiltrasyon anestezisi uygulandı, 18G Tuohy iğnesi ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralığa ulaşıldı (Perifix B. Braun Medical Inc. Pennsylvania USA). Epidural kateter 5cm sefale doğru ilerletilerek epidural aralığa yerleştirildi. Hastalar 30-45 derece baş yukarı ve 15 derece sol yan pozisyona getirildikten sonra % 2'lik lidokain ile 3 ml test dozu verildi. Motor bloğu olmayan hastalarda işleme devam edildi. Motor blok Bromage skalasına göre değerlendirildi (6).

Doğumun 1.evresinde, servikal açıklığı 4-5 cm olan ve VAS \geq 7 olan tüm gebelere, 3 ml % 0.5 bupivakain (Marcaine%0.5 flakon Astra Zeneca İlaç san ve Tic. Ltd. Şti İstanbul, Türkiye) ve 50 mcg fentanil (Fentanil Citrate 50 mcg/ml Meditera Group Karabağlar,İzmir Türkiye),

8 ml %0.9 NaCl ile 12 ml'ye tamamlanarak epidural kateterden uygulandı.

Doğumun 2.evresinde (servikal açıklık 10 cm olduğunda) semifowler pozisyonunda; 1.gruptaki hastalara (n=20) 4 ml % 0.5 bupivakain ve 4 ml % 0.9 NaCl; 2.gruptaki hastalara (n=20) ise 3 ml % 0.5 bupivakain ve 50 mcg fentanil, 8 ml % 0.9 NaCl kombinasyonundan 8 ml verildi. Ağrı kontrolü epidural ilaç verilmeden önce ve verildikten sonra 15 ve 30. dakikalarda, her iki grupta da "Vizüel Analog Skala" (VAS:0-10) ile değerlendirildi. VAS değerlendirmesinde 10 cm'lik bir cetvel kullanıldı. 0 noktasının hiç ağrı olmamasına,10'un ise son derece şiddetli, dayanılmaz ağrıya karşılık geldiği hastalara söylendi. Buna oryante olamayan hastalara aynı uygulama parmak hesabı üzerinden yapıldı. 0 parmak ağrısızlığı, 10 parmak ise dayanılmaz ağrıyı ifade etmekteydi ve hastaya ağrısının kaç parmağa karşılık geldiği soruldu.

Epidural ilaç uygulamasını takiben 5.,15.,25.,35.,45.,60. dakikalarda SAB ,DAB, KAH, FKAH değerleri kaydedildi. VAS değeri başlangıç değerinin ¼'üne düştüğü zaman analjezi başlangıcı olarak değerlendirildi ve kaydedildi. VAS değerinin başlangıç değerinin ¼'ünü aşması ve hastanın analjezi istemesi üzerine 1. evrede 3 ml % 0.5 bupivakain ve 50 mcg fentanil, 8 ml % 0.9'luk NaCl kombinasyonundan 6 ml ek olarak yapıldı. 2. evrede ise ek analjezi gereksinimi olduğunda 1.gruba % 0,25'lik bupivakainden 4 ml, 2.gruba ise hazırlanan 3 ml % 0.5 bupivakain ve 50 mcg fentanil, 8 ml % 0.9 NaCl kombinasyonundan 4 ml verildi. Ek analjezik yapılmasına rağmen, epizyotomi sırasında ağrı duyan hastalara % 1'lik prilokain ile infiltrasyon analjezisi uygulandı.

Epidural kateterden ilaç uygulamasından, ek analjezik dozun verilmesine kadar geçen süre, analjezi süresi olarak kabul edildi.

Doğumun 1.ve 2. evreleri boyunca izlenen uterus kontraksiyonlarının interval süresinin 240 saniyenin üzerine çıkması halinde eyleme yardım amacıyla % 1'lik oksitosin infüzyonu verilmesi kadın-doğum hekimi tarafından planlandı, ancak çalışmamızda bu infüzyona başlamayı gerektirecek bir durum oluşmadı. Hastalar kaşıntı, bulantı, kusma, hipotansiyon, idrar retansiyonu, motor blok açısından izlendi.

Doğum eyleminin sonunda, doğumun müdahale gerektirip gerektirmediği, yenidoğanın 1.ve 5. dakikalardaki APGAR'ı ve kalp tepe atımları kaydedildi.

Sonuçların istatistiksel analizinde Mann-Whitney U, Wilcoxon Rank Sum W testi, Student's testleri (Levene's test) uygulandı, p< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi

BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler açısından ve gestasyonel yaş (hafta), başlangıç servikal dilatasyon (cm) ve servikal effasman (%) yönünden istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik veriler, gestasyonel yaş ve doğumun başlangıç bulguları (ortalama ± SD)

	1.Grup (Bupivakain)	2.Grup (Bupivakain +Fentanil)
Yaş (yıl)	22.60 ± 2.95	24.054 ± 4.21
Ağırlık (kg)	67.30 ± 5.46	67.50 ± 3.91
Gestasyonel yaş (hafta)	39.85 ± 1.14	40.00 ± 1.17
Başlangıç servikal dilatasyon (cm)	5.50 ± 1.00	5.50 ± 0.95
Başlangıç servikal efasman (%)	74.50 ± 13.95	78.00 ± 9.51

İki grup arasında doğumun 2. evresindeki başlangıç VAS değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Analjezi başlama süresi 2. grupta anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0.001$). 10.,20. ve 30. dakika VAS değerleri 2. grupta anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Ayrıca her iki grubun başlangıç VAS değerleri ile 20. ve 30. dakika VAS değerleri arasındaki düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). İkinci evrede analjezi süresi 2. grupta anlamlı olarak daha uzundu ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2. İkinci evre analjezi başlama süresi, VAS değerleri, toplam analjezi süresi (ortalama±SD) ve ek analjezik gereken hasta yüzdesi

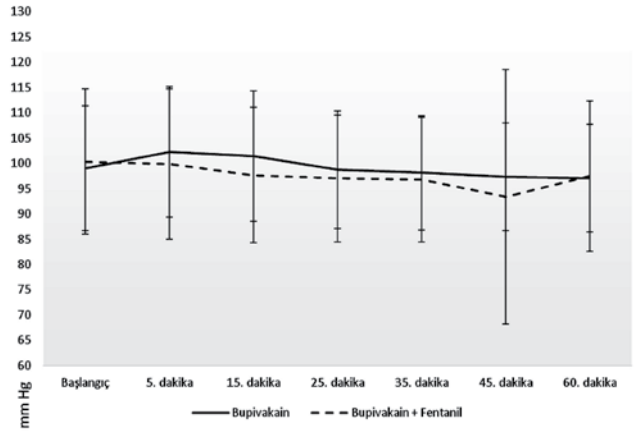
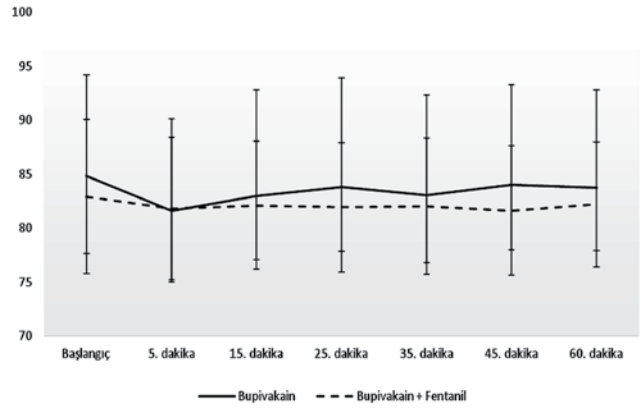
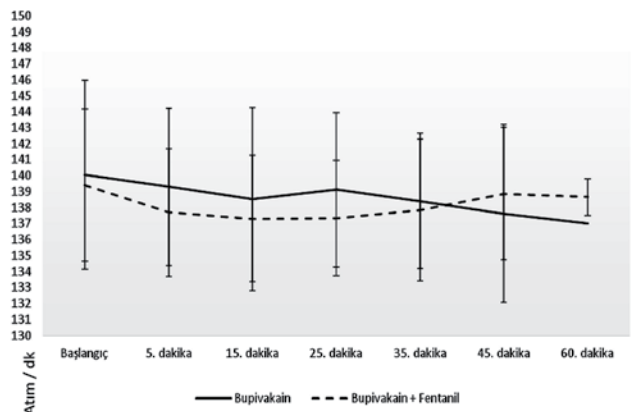
	1.Grup (Bupivakain)	2.Grup (Bupivakain +Fentanil)
Analjezi başlama süresi (dakika)	21.25 ± 8.09	9.00 ± 3.84*
2.evre süresi (dakika)	42.75 ± 15.43	47.00 ± 19.43
Başlangıç VAS	5.80 ± 0.89	6.00 ± 0.75
10.dakika VAS	5.50 ± 1.43	3.60 ± 1.76*
20.dakika VAS	4.45 ± 2.46	1.20 ± 1.36*
30.dakika VAS	1.70 ± 1.56	0.15 ± 0.37*
Ek analjezik gereken hasta sayısı (%)	65.00 ± 4.89	0.00 ± 0.00*

(* $p<0.001$)

Doğumun 2. evresinde epidural ilaç verilmesini takiben 5.,15.,25.,35.,45. ve 60. dakikalarda izlenen maternal hemodinamik veriler açısından gruplar arası ve grup içi anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Şekil 1, Şekil 2).

Doğumun ikinci evresinde fetal kalp atım hızları değerlendirildiğinde gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 3).

Doğumun 2. evre süreleri her iki grupta benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 2).

**Şekil 1: Doğumun 2. evresinde izlenen maternal ortalama arter basınçları****Şekil 2: Doğumun 2. evresi süresince izlenen maternal kalp hızı değerleri****Şekil 3: Doğumun ikinci evresinde izlenen fetal kalp atım hızları**

Ek analjezi yapılması gereken hasta sayısı 1. grupta 13 (%65) iken, 2.grupta hiçbir hastaya ek analjezi gerekmedi.

Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo 2).

Yenidoğan ağırlıkları ve Apgar skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Yenidoğan ağırlıkları ve APGAR skorları (Ortalama \pm SD)

	1.Grup (Bupivakain)	2.Grup (Bupivakain +Fentanil)
Ağırlık (g)	3440.00 \pm 321.84	3417.50 \pm 292.57
1.dakika APGAR skoru	8 (7-9)	8 (7-9)
5.dakika APGAR skoru	9 (9-10)	9 (9-10)

Gruplar arası yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta hiçbir hastaya müdahaleli doğum gerekmedi. Hastalarda bulantı- kusma, idrar retansiyonu, solunum depresyonu gibi bir komplikasyona rastlanmadı.

Kısmi motor blok her iki grupta 3'er hastada (%15) görülürken, 2. gruptaki kısmi motor bloklu hastalardan ikisinde (%10) ilave olarak hafif uyku hali gözlemlendi.

Kaşınıtı şikayeti, 1. grupta görülmezken, 2. grupta 2 hastada (%10) görüldü. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Normal vaginal doğum, günümüzde birçok merkezde analjezi kavramı ile birlikte. Analjezi için, en yaygın kullanılan yöntem epidural analjezi tekniği olup, lokal anestezi ve opioid kombinasyonu da en çok kabul gören uygulamadır (7,8).

Bupivakain; uzun etkili oluşu, düşük konsantrasyon ve dozlarda yeterli analjezi sağlaması, diğer lokal anesteziyelere göre daha az motor blok yapması nedeniyle doğum analjezisinde en çok kullanılan lokal anesteziyektir (9).

Fentanil; morfine göre yarılanma ömrünün daha kısa olması, lipofilik olması, güçlü analjezik etkisi ve düşük dozlarda maternal ve fetal depresyon yapmaması nedeniyle doğum analjezisinde tercih edilen bir opioid türüdür (9). Günümüzde doğum ağrısı kontrolünde birçok merkezde değişik doz ve konsantrasyonda bupivakain ve fentanil kombinasyonu kullanılmaktadır (7,8).

Celleno ve ark., 95 nullipar gebeyi üç gruba ayırarak, servikal dilatasyon 4 cm olduğunda, epidural yoldan toplam 12 ml olacak şekilde; 1. gruba % 0.125 bupivakain (15mg), 2.gruba % 0.125 bupivakain ve 50 mcg fentanil, 3. gruba % 0.125 bupivacain ve 100 mcg fentanil vererek, analjezi süresi, kalitesi ve doğum sürelerini karşılaştırmıştır. Fentanil kullanılan grupların analjezi sürelerini, kalitesini daha iyi bulurken, doğum süreleri açısından gruplar arası

fark bulunmamıştır. Bu çalışmada doğum şekilleri ve neonatal sonuçlar da tüm gruplarda benzer bulunmuştur (10).

64 hastayı 2 gruba ayıran Chestnut ve ark. da, doğumun 2. evresinde sürekli infüzyonla verilen % 0.0625 bupivakain ile %0.0625 bupivakain ve % 0.0002 fentanil kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Doğumun 2. evresinde analjezi açısından fentanil verilen grup daha etkin bulunmuş, enstrüman kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (11).

Russell çalışmasında doğumun 2.evresinde sürekli infüzyon yöntemiyle verdiği % 0.125 bupivakain ile %0.0625 bupivakain ve 25mcg fentanil kombinasyonunun analjezik etkinliği ve yan etkilerini karşılaştırmıştır. Kombine grupta motor blok daha az ve düşük derecede saptanmış, doğum süresi ve doğum kalitesi açısından gruplar arası fark bulunmamıştır. Fentanil kullanılan grupta analjezi süresi ve etkinliği belirgin olarak üstün bulunmuştur (4).

Cohen ve arkadaşları da 2mcg /ml fentanil ilave edilmiş % 0.015 bupivakain infüzyonu ile 1 mcg/ml sufentanil ilave edilmiş % 0.015 bupivakain infüzyonunu karşılaştırmış ve doğumun hem birinci hem de ikinci evrelerinde fentanil ile daha etkin bir analjezi elde etmişlerdir. Gruplar arasında doğum süresi ve yan etkiler açısından bir fark gözlenmemiştir (12).

Doğumun ikinci evresinde epidural analjezide sadece fentanil infüzyonuna karşın, bupivakain ve fentanil infüzyonunu karşılaştıran bir çalışmada her iki yöntemin de doğumun ikinci evre süresine, motor blok derecesine, doğum şekline, anne ve bebekteki sonuçlara etki etmediği bulunmuştur. Ancak sadece fentanil kullanılan grupta bebek 5 kat daha fazla fentanile maruz kalacağından bilinmeyen nörodavranışsal etkiler olabileceği belirtilmiştir (13).

Lyons ve arkadaşları bupivakaine ilave edilen fentanilin, bupivakain dozunu azaltıcı etkisinin doza bağlı olduğunu ancak yüksek dozlara çıktığında da kaşınıtı gibi yan etkilerin artacağına dikkat edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (14).

Cohen, bir diğer araştırmasını, doğumun 1. evresinde analjezi isteyen 82 gebede gerçekleştirmiş ve %0.25 bupivakain (9 ml) ile değişik miktarlarda(0-100mcg) fentanil ilave edilmiş bupivakaini karşılaştırmıştır. Sonuçlar fentanilin iyi bir analjezi sağladığını, doğum süresini uzatmadığını ortaya koyarken, 100 mcg fentanil ile 50mcg arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(15).

Biz çalışmamızda doğumun 2. evresinde % 0.05 bupivakain ile fentanil ilaveli bupivakainin analjezi başlama süresi, doğum süresi ve kalitesi ile hemodinamik parametreler ve neonatal sonuçlar üzerine etkilerini karşılaştırdık. Gerek analjezi süresi, gerekse analjezi başlama süreleri her 2 grupta belirgin olarak farklı bulundu. Analjezi başlama süresi 2.grupta anlamlı olarak kısaydı ($p<0.001$). Sonuçlarımız bu parametreleri araştırarak çalışmalarla paralellik göstermektedir.

İlk dozun sağladığı analjezik süre de yine 2. grupta uzundu ve Justins ve Jones'in çalışmalarıyla uyumluydu (16,17).

Reynold ve arkadaşları da perine ağrılarını değerlendirmek için 10 ml volüm içerisinde 25 mg bupivakain, 100 mikrogram fentanil ve 100 mikrogram fentanil ve 10 mg bupivakain kombinasyonu verdikleri 3 grup hastayı karşılaştırmışlar ve fentanil ve bupivakain kombinasyon grubunda analjezi yeterli olurken, diğer 2 grupta ek analjezi gerektiğini gözlemlemişlerdir (18).

Günümüzde tek doz fentanilin hem 2. evre, hem de perine ağrısı için yeterli olmadığı kabul edilmektedir. Çalışmamızda tek başına fentanil uygulaması yapılmasına rağmen, bupivakain kullanılan grupta fentanil kullanılan gruba göre anlamlı derecede fazla ek analjezik gereksinimi oldu. Lokal anestezipler düşük konsantrasyonlarda tek başlarına kullanıldığında, özellikle doğumun ikinci evresinde, yeterli analjezi elde edilememektedir. Çünkü myelinsiz C lifleri doğumun ilk evresinde yeterli bloke edilebilirken, doğumun 2. evresinde ağrı iletiminden sorumlu A delta liflerinin blokajı yeterli olmamaktadır (3).

Çalışmamızda hemodinamik parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Doğumun ikinci evresinin sürelerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı fark bulmadık, bu da Chesnut'un yaptığı çalışma ile uyumlu idi (11). Çalışmamızda her iki gruptaki bupivakain dozları göz önüne alınırsa, 2. evre süreleri arasında bir fark görülmemesi doğaldır.

Düşük konsantrasyonda lokal anestezi kullanılarak yapılan epidural analjezinin doğumun ikinci evresini uzatmadığı ve müdahaleli doğumları artırmadığı bir derlemede belirtilmiştir (19). Bazı araştırmacılar da, 2. evre uzasa bile bunun fetal kalp atım hızını artırmadığını, APGAR skoru ve umbilikal kan pH'sını düşürmediğini rapor etmişlerdir (11,20). Çalışmamızda hiçbir doğuma müdahale gerekmemiştir. Bunun nedeni uygun hasta seçimi ve kullanılan dozların düşük olmasıdır. Çalışmamızda her iki grupta kullanılan bupivakain konsantrasyonlarının farklı fakat düşük olması, motor blok açısından gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmamasına neden olmuştur (%15). Cohen ve Chesnut, araştırmalarında annede görülen yan etkileri hipotansiyon, bulantı, kusma, kaşıntı olarak belirlemişlerdir (11,15). Aynı araştırmacılar hipotansiyonu fentanilsiz bupivakain uygulamalarında gözlemişlerdir. Çalışmamızda 1. grupta sadece 2 hastada hafif bir hipotansiyon izlendi, hiçbir hastada bulantı, kusma olmadı. Fentanil kullanılan grupta 2 hastada uyku hali (%10), 2 hastada da kaşıntı (%10) tespit edildi. Kaşıntı fentanilin beklenen bir etkisidir ve Russell çalışmasında kaşıntı oranını %20, Carriel %15 olarak rapor etmişlerdir (4,3).

Yan etkileri önlemede genel olarak kabul edilen görüş; doğum analjezisinde yüksek doz ve konsantrasyonda bupivakain ile yükleme dozu (% 0,5) kullanılmaması yönündedir (11,19). Sonuç olarak bu çalışmadan elde

edilen veriler, doğum ağrısının giderilmesinde epidural yoldan verilen fentanil ve bupivakain kombinasyonunun sadece bupivakain verilen gruba göre analjezi kalitesini ve süresini artırdığını, doğum boyunca verilen ek dozları ve yan etkileri azalttığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1.)Vincent RD, Chestnut DH. Epidural analgesia during labor. Am Fam Physician 1998; 58: 1785-92.
- 2.)Zhang J, Yancey MK, Klebaroff MA, Schwarz J, Schweitzer D. Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 128-34.
- 3.)Carrie LES, O'Sullivan M, Seegobin R. Epidural fentanyl in labour. Anaesthesia 1981; 36: 965-9.
- 4.)Russel R, Reynolds F. Epidural infusion of low dose bupivacaine and opioid in labour. Anaesthesia. 1996; 51: 266-73.
- 5.)Atashkhoii S, Shobeiri JM, Negargar S. Effects of epidural analgesia with low-dose bupivacaine and fentanyl on progress of labor and mode of delivery. MJIRI 2005; 19: 207-11.
- 6.)Bromage PR. Epidural Analgesia Philadelphia, WB Saunders;1978; p.301-320.
- 7.)Pirbudak L, Tuncer S, Koçoğlu H, Gökü S, Çelik C. Fentanyl added to bupivacaine 0.05% or ropivacaine 0.05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. Eur J Anaesthesiol 2002; 19: 271-75.
- 8.)Naranayappa A, Gurulingaswamy S, Prabhakaraiah U, Kempgowda K, Hanumantharayappa NB. Practice of labor analgesia among anesthesiologists across India: Cross-sectional Study. Anesth Essays Res 2018; 12: 651-56.
- 9.)Frölich MA. Obstetric Anesthesia In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD; eds Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th ed. Mc Graw Hill p.843-876.
- 10.)Celleno D, Capogna G. Epidural fentanyl plus bupivacaine 0.125 percent for labour: analgesic effects. Can J Anaesth 1988; 35: 375-78.
- 11.)Chestnut DH, Laszewski LJ, Pollack KL, et al. Continuous epidural infusion of 0.0625% bupivacaine-0.0002% fentanyl during the second stage of labour. Anesthesiology 1990; 72: 613-18.
- 12.)Cohen S, Amar D, Pantuck CB, Pantuck EJ, Goodman EJ, Leung DHY. Epidural analgesia for labour and delivery; Fentanyl or sufentanyl? Can J Anaesth 1996; 43: 341-6.
- 13.)Craig MG, Grant EN, Tao W, McIntire DD, Leveno KJ. A randomized control trial of bupivacaine and fentanyl versus fentanyl -only for epidural analgesia during the second stage of labor. Anesthesiology 2015; 122: 172-7.
- 14.)Lyons G, Columb M, Hawthorne L, Dresner M. Extradural pain relief in labour: bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent. Br J Anaesth 1997; 78: 493-7.
- 15.)Cohen SE, Tan S, Albright GA, Halpern J. Epidural fentanyl/bupivacaine mixtures for obstetric analgesia. Anaesthesiology 1987; 67: 403-7.
- 16.)Justins DM, Francis D, Houlton PG, Reynolds F. A controlled trial of extradural fentanyl in labour. Br J Anaesth 1982; 54: 409-14.
- 17.)Jones G, Paul RA. Comparison of bupivacaine and bupivacaine with fentanyl in continuous extradural analgesia during labour. Br J Anaesth 1989; 63: 254-9.
- 18.)Reynolds F, O'Sullivan G. Epidural fentanyl and perineal pain in labour. Anaesthesia 1989; 44: 341-4.
- 19.)Wang TT, Sun S, Huang SQ. Effects of epidural labor analgesia with low concentrations of local anesthetics on obstetric outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg 2017; 124: 1571-80.
- 20.)Maresh M, Choong KM, Beard RW. Delayed pushing with lumbar epidural analgesia in labour. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 623-7.

MONOCYTE TO HDL-CHOLESTEROL RATIO IN MALE WITH HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

ERKEK İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMLİ HASTALARDA MONOSİT/ HDL ORANI

Kenan CADİRCİ¹, Isra OGUZ², Tuba USTA², Havva KESKİN², Ayse CARLIOGLU³, Senay ARİKAN⁴

¹Department of Internal Medicine, Health Sciences University, Erzurum Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

²Department of Internal Medicine, Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Department of Endocrinology, Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

⁴Department of Endocrinology, Kirikkale University, Kirikkale, Turkey

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187

Sayfa/Page :128-132

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2019 / April 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: Previous studies have shown that idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) patients with low testosterone levels lead to an impaired glucose metabolism and an increased cardiovascular risk. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio (MHR) also has been shown to be an indicator of inflammation and cardiovascular risk. The purpose of the present study is to investigate MHR in the male with IHH.

MATERIAL AND METHODS: This study includes 31 men with IHH without previous treatment for the disease and 44 healthy men. The blood samples, anthropometric measures, and physical examination were undertaken by all the participants.

RESULTS: Mean ages of the IHH patients and the healthy controls were 22.5±7.2 years vs. 22.9±6.4 years. There was no statistically significant difference between the patients and controls in terms of the mean HDL-C, mean monocyte count, and mean MHR. The MHR also was not correlated with the other hematological parameters, inflammatory parameters, and the total testosterone level.

CONCLUSION: MHR has been shown to be an indicator of cardiovascular risk in previous studies but we could not detect an increased MHR value in patients with IHH in this study.

Keywords: Monocyte, HDL-cholesterol, inflammation, Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism

ÖZET

AMAÇ: Önceki çalışmalar, düşük testosteron düzeylerine sahip idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) hastalarında bozulmuş glukoz metabolizmasına ve artmış kardiyovasküler riske yatkınlık olduğunu göstermiştir. Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) oranı (MHR) de inflamasyon ve kardiyovasküler risk göstergesi olarak gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, İHH tanılı erkek hastalarda MHR'yi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Bu çalışmaya daha önce tedavi almamış İHH tanısı olan 31 erkek hasta ve sağlıklı 44 erkek dahil edildi. Tüm katılımcıların kan örnekleme, antropometrik ölçümleri ve fizik muayeneleri yapıldı.

BULGULAR: İHH hastalarının yaş ortalaması 22,5±7,2 yıl ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 22,9±6,4 yıl idi. Hastalar ve kontroller arasında ortalama HDL-kolesterol, ortalama monosit sayısı ve ortalama MHR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. MHR ayrıca diğer hematolojik parametreler, enflamatuvar parametreler ve toplam testosteron seviyesi ile korele değildi.

SONUÇLAR: Önceki çalışmalarda MHR'nin kardiyovasküler riskin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir, ancak bu çalışmada İHH hastalarında artmış bir MHR değeri tespit edemedik.

Anahtar kelimeler: Monosit, HDL-kolesterol, inflamasyon, idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm

INTRODUCTION

Male hypogonadism is a clinical condition that occurs as a result of testosterone (hormonogenesis) and sperm production (spermatogenesis) failure or a combination of both. This condition can be a consequence of hypothalamic or pituitary dysfunction (hypogonadotropic) or primary testicular failure (hypergonadotropic) (1).

Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) is a rare disease and predominantly affects male patients (2). IHH may result from either inadequate or non-pulsatile hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion or insufficiency of pituitary gonadotropin secretion. IHH is characterized by delayed/absent puberty and infertility and various other clinical anomalies (2,3). The plasma testosterone level is

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Kenan CADİRCİ

Health Sciences University, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, 25090, Erzurum, Turkey.

Gsm: +90 544 344 42 70 Faks: +90 442 232 55 55 E-Posta: doktorcadirci@hotmail.com

lower in patients with IHH. Latest studies have shown that there is an opposite relationship between the plasma testosterone levels and inflammatory markers (4). Systemic inflammation also acts as a significant role in the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular diseases (CVD) (5,6) which are the most common mortality reason in the world (7). The studies have shown that the testosterone replacement therapy prevents the atherosclerosis (8) and improved some components of the metabolic syndrome and a number of inflammatory markers in hypogonadal patients (9).

Monocytes and monocyte-derived macrophages are essential cells group of the innate and acquired immunity and primarily functioning in immune defense, tissue remodeling, and inflammation. Monocytes and macrophages play essential roles in the initiation and resolution of inflammation and as well as the release of proinflammatory and prooxidant cytokines at the site of the inflammation (10,11). These cells have a key role in atherosclerosis development (12). Macrophages derived from monocytes in the atherosclerotic plaque play an active role in the formation of foam cells containing oxidized LDL (13). High-density lipoprotein (HDL) molecule has beneficial effects against cardiovascular disease such as exhibiting antioxidative, anti-inflammatory endothelial/vasodilatory, antithrombotic, and cytoprotective functions (13,14). HDL inhibits the oxidation of LDL via the paraoxonase enzyme, thus HDL also prevents from atherosclerosis by reversing the stimulatory effect of oxidized LDL on monocyte infiltration (15). Therefore, the ratio of the monocyte to the HDL cholesterol level (MHR) was defined as an easy-to-calculate cardiovascular prognostic marker indicating the degree of inflammation and oxidative stress in the latest studies (16). As a new indicator of the degree of inflammation, oxidative stress, and CVD marker, this ratio can combine the prognostic and predictive effectiveness of two widely used and accessible laboratory parameters (17,18).

To the best of our knowledge MHR has not been evaluated in IHH. The purpose of the present study is to investigate whether there is an association between hypogonadotropic hypogonadism and monocyte-to-HDL cholesterol ratio (MHR) which is a new marker associated with inflammation.

MATERIAL AND METHODS

Thirty-one isolated and untreated IHH male patients were recruited in Erzurum Regional Training and Research Hospital Outpatient Clinic of Endocrinology, and 44 healthy control individuals were recruited into the study at the same hospital Outpatient Clinic of Internal Medicine. None of the patients previously received any medical treatment for IHH. IHH is diagnosed if the morning serum testosterone level is less than 299 ng/dL and free testosterone of less than 5.1 pg/ml. Whoever had a chronic illness, panhypopituitarism, hypo-/hyperthyroidism, nephrotic syndrome, or used steroids or any drugs causing hypogonadism were excluded from the study. Also, none of the study subjects ever smoked or drank alcohol. All procedures were followed

in accordance with ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All participants gave their written informed consent to participate in the study, and the study was approved by the local ethics institute of Health Sciences University Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey (2018/05-28).

Total testosterone and free testosterone levels were analyzed using Abbott Architect i2000 SR (Abbott Türkiye, Istanbul, Turkey) device by the Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) method. Ten cubic centiliter venous blood specimens were drawn for hormonal analysis from all patients and healthy volunteers from the antecubital vein between 08:00 and 10:00 in the morning after 12-hour fasting. Testosterone measurements were evaluated at least twice for the diagnosis of IHH. Free testosterone was measured in required cases. Again, hypophyseal or hypothalamic masses were excluded by the hypophyseal MRI. The MHR was defined as the absolute monocyte count divided by the HDL-C value.

Statistical Analysis

After testing the normality and homogeneity of variants, the Independent-Samples t-Test and the Mann-Whitney U Test were used. The results were expressed as mean \pm standard deviation (SD). The p-value <0.05 was accepted as statistically significant. All statistical analyses in this study were performed using SPSS for Windows, version 17.0.

RESULTS

There were 31 men with IHH and 44 healthy men in the study. The patient and control groups were selected from similar ages and similar BMI in our study. Our IHH patient and the control group BMIs and ages, respectively, were 21.6 ± 4.9 kg/m² vs. 19.5 ± 3.2 kg/m² (mean \pm SD, $p=0.24$) and 22.5 ± 7.2 year vs. 22.9 ± 6.4 years ($p=0.65$). There was no statistically significant difference between the baseline characteristics of the groups such as age, height, weight, and BMI. (Table 1)

Table 1 The sociodemographic characteristics of the patients with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH) group and the control group.

Characteristics	IHH Patient Group (n=31)	Control Group (n=44)	P
Age (years)	22.5 \pm 7.2	22.9 \pm 6.4	0.65
Height (cm)	167 \pm 10	168 \pm 8.0	0.76
Weight (kg)	61.3 \pm 17.2	58.6 \pm 11.3	0.75
BMI (kg/m ²)	21.6 \pm 4.9	19.5 \pm 3.2	0.24

BMI: body mass index

The liver function tests, thyroid function tests, cholesterol levels, fasting blood glucose, and the hemogram components such as the white blood cell,

monocyte, neutrophil, and lymphocytes didn't show any statistically significant difference between the groups. The hemoglobin level and the mean creatinine level of the patient group were lower than the healthy controls' ($p<0.001$). As expected, the level of the total testosterone, free testosterone, LH, and FSH were lower in the patients than in the healthy controls (all the related p values <0.001). (Table 2)

In terms of the inflammatory markers; CRP levels were higher in the patient group than the healthy controls ($p=0.01$). The uric acid level was also higher in the control group, but it was not statistically significant ($p=0.10$). The MHR was similar in both groups ($p=0.57$). (Table 2) The MHR also was not correlated with the other hematological parameters, inflammatory parameters, and the total testosterone level.

Table 2 The clinical and biochemical features of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH) group and the control group.

Characteristics	IHH Patient (n=31)	The Controls (n=44)	P
Hemoglobin (gr/dl)	14.2±1.6	15.7±0.9	<0.001
White blood cell (x10.e3/uL)	7.59±3.18	7.44±1.74	0.64
Monocyte (x10.e3/uL)	0.58±0.38	0.60±0.20	0.20
Neutrophil (x10.e3/uL)	4.38±2.72	3.95±1.12	0.89
Lymphocytes (x10.e3/uL)	2.55±0.82	2.62±0.78	0.69
Monocyte-to-HDL cholesterol ratio	0.015±0.014	0.081±0.4	0.57
C-reactive protein (mg/dl)	1.2±1.2	0.2±0.2	0.01
Uric acid (mg/dl)	4.1±0.9	4.8±1.5	0.10
Creatinine (mg/dl)	0.6±0.1	0.8±0.1	<0.001
Fasting blood glucose (mg/dl)	91±6.1	87.3±7.8	0.054
Alanine amino transferase (U/L)	19.9±10.1	18.5±8.4	0.41
Aspartate amino transferase (U/L)	24.1±6.9	22.3±7.0	0.38
Total cholesterol (mg/dl)	157±27	152±20	0.58
LDL-cholesterol (mg/dl)	89.4±25.3	95.4±20.0	0.71
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.3±16.6	46.7±8.3	0.72
Triglycerides (mg/dl)	107.8±104.0	95.3±44.0	0.58
Total thyroid stimulating hormone (mIU/L)	2.2±1.8	1.8±0.8	0.62
Free triiodothyronine (pg/ml)	3.6±0.7	3.7±0.5	0.61
Free thyroxine (ng/dl)	1.2±0.6	1.2±0.2	0.11
Total testosterone (ng/dl)	43.9±43.9	524.6±275.1	<0.001
Free testosterone (ng/dl)	8.9±13.7	19.7±10.5	<0.001
Luteinizing hormone (mIU/ml)	1.4±3.7	3.3±1.0	<0.001
Follicle-stimulating hormone (mIU/ml)	1.7±2.3	3.8±2.0	<0.001
Estradiol (pg/ ml)	30.7±15.2	45.4±32.7	0.49
Estrogen (pg/ ml)	30.6±11.5	46.7±32.1	0.43
Progesteron (ng/ml)	0.3±0.2	0.4±0.1	0.06
Dehydroepiandrosterone (µg/dl)	175.3±127.6	218.4±82.5	0.15
Adrenocorticotrophic hormone (pg/ml)	26.0±17.2	21.3±10.9	0.42
Cortisol (µg/dl)	14.0±5.8	15.3±4.4	0.25
Prolactin (ng/dl)	9.0±17.0	8.2±4.9	0.14
Growth hormone (ng/ ml)	1.6±2.6	1.0±1.6	0.10
Insulin-like growth factor (ng/ ml)	265.4±124.2	316.4±92.1	0.15

DISCUSSION

Men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) have lower plasma testosterone levels. IHH patients with low serum testosterone levels have an increased serum inflammatory markers levels, and these situations play an important role in the development and progression of impaired glucose metabolism, atherosclerotic plaque, and cardiovascular diseases (CVD) (19-20). Therefore low serum testosterone levels increase the incidence of cardiovascular events and chronic systemic inflammation (21).

Since it was known that chronic systemic inflammation increases insulin resistance and CV events, preventive medicine has gained more importance (22). Therefore, detection and awareness of chronic systemic inflammation have become more important for early interventions and preventions in patients at risk. Besides the erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), and uric acid, several systemic inflammatory markers such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and monocyte-to-HDL cholesterol ratio (MHR) have been identified as new inflammatory markers in the last decades.

In the literature, the ratio of the monocyte-to-HDL cholesterol (MHR) was defined as an easy-to-calculate cardiovascular prognostic marker indicating the extent of the inflammation and oxidative stress in recent studies (16). This MHR can be used with the other prognostic and predictive accessible laboratory parameters to show chronic systemic inflammation. Although there are many publications about MHR in the literature, there is no study evaluating MHR in patients with IHH.

In a study conducted by Yilmaz et al. it is reported that smoking increases the MHR and this increase is an indicator of a systemic inflammatory process (17). Also, it was shown that increased MHR indicates an increased cardiovascular risk in patients with chronic renal failure in pre-dialysis period (18), an effective prediction of the presence and progression of subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patient (23), and the association with increased mortality and morbidity during the first 3 months in patients with acute intracranial hemorrhage (24).

In our study, the MHR values as a new inflammatory marker were not significantly different between the patients and the controls while the CRP levels were significantly higher in the patients than in the healthy controls. The levels of CRP were higher in our patients than the healthy controls, whereas there was no significant difference for LDL, TG, fasting blood glucose, and uric acid levels between these two groups.

In conclusion, in our study, the MHR values were not significantly different between the patients and the controls. This result can indicate that the sensitivity of

MHR is low. Therefore, more randomized controlled trials related to MHR is needed in larger IHH patient groups.

Declaration of conflict of interest

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

“18th European Congress of Endocrinology, Munich, Germany, 28-31 May 2016” tarihinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

REFERENCES

- 1.) Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1:81-8.
- 2.) Tang RY, Chen R, Ma M, Lin SQ, Zhang YW, Wang YP. Clinical characteristics of 138 Chinese female patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Connect. 2017 Nov;6(8):800-10. doi: 10.1530/EC-17-0251. Epub 2017 Oct 10.
- 3.) Özbey İ. Treatment of hypogonadotropic hypogonadism. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics. 2017;10(1):19-27
- 4.) Maggio M, Basaria S, Ble A, et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):345-7. Epub 2005 Nov 1. doi:10.1210/jc.2005-1097
- 5.) Nettleship JE, Pugh PJ, Channer KS, Jones T, Jones RD. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. Horm Metab Res. 2007 May; 39(5), 366-71. doi: 10.1055/s-2007-976543
- 6.) Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II2-10. doi:10.1161/01.CIR.000029535.04194.38
- 7.) World Health Organization. Cardiovascular Disease (CVDs). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-%28cvds%29> accessed date: 01.04.2019
- 8.) Doğan BA, Karakılıç E, Tuna MM, Arduç A, Berker D, Güler S. Effect of androgen replacement therapy on atherosclerotic risk markers in young-to-middle-aged men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;82:422-8. doi:10.1111/cen.12617
- 9.) Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Nov;73(5):602-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x.
- 10.) Parihar A, Eubank TD, Doseff AI. Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death. J Innate Immun. 2010;2(3):204-15. doi: 10.1159/000296507. Epub 2010 Mar 16.
- 11.) Kratochvil RM, Kubes P, Deniset JF. Monocyte conversion during inflammation and injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Jan;37(1):35-42. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308198. Epub 2016 Oct 20.
- 12.) Leentjens J, Bekkering S, Joosten LAB, Netea MG, Burgner DP, Riksen NP. Trained innate immunity as a novel mechanism linking infection and the development of atherosclerosis. Circ Res. 2018 Mar 2;122(5):664-9. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA. 117.312465. Epub 2018 Jan 24
- 13.) Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. Biomark. Med. 2016; 10(4), 375-83. doi: 10.2217/bmm-2015-0050

- 14.)Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs Context*. 2018 Mar 28;7:212525. doi: 10.7573/dic.212525. eCollection 2018.
- 15.)Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J*. 2001 Oct;15(12):2073-84. doi: 10.1096/fj.01-0273rev
- 16.)Korkmaz A, Demir M, Unal S, et al. Monocyte-to-high density lipoprotein ratio (MHR) can predict the significance of angiographically intermediate coronary lesions. *Int J Cardiovasc Acad*. 2017;3(1-2):16-20. doi: 10.1016/j.ijcac.2017.05.008
- 17.)Yilmaz M, Kayancicek H. A new inflammatory marker: elevated monocyte to HDL cholesterol ratio associated with smoking. *J Clin Med*. 2018; 7(4), 76. doi: 10.3390/jcm7040076
- 18.)Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014 Aug;46(8):1619-25. doi: 10.1007/s11255-014-0730-1. Epub 2014 May 23.
- 19.)Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One*. 2013 Apr 18;8(4):e61466. doi: 10.1371/journal.pone.0061466. Print 2013
- 20.)Bianchi VE. The Anti-inflammatory effects of testosterone. *J Endocr Soc*. 2019 Jan 1; 3(1): 91–107. doi: 10.1210/js.2018-00186
- 21.)Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1669-75. doi: 10.2337/dc10-2339.
- 22.)Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*. 2004, 25(1), 4–7. doi:10.1016/j.it.2003.10.013
- 23.)Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The role of monocyte to high – density lipoprotein cholesterol ratio in prediction of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 4;10:191. doi: 10.3389/fendo.2019.00191. eCollection 2019.
- 24.)You S, Zhong C, Zheng D, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio is associated with discharge and 3-month outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:157-161. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.022. Epub 2016 Nov 12.

ÜRİNER İNKONTİNANSIN KADIN HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE DUYGU DURUM ÜZERİNE ETKİSİ VE HASTALARIN EGZERSİZ FARKINDALIK DÜZEYLERİ

THE EFFECTS OF URINARY INCONTINENCE ON QUALITY OF LIFE AND EMOTIONAL STATE AND EXERCISE AWARENESS IN FEMALE PATIENTS

Şahika Burcu KARACA¹, Ayşe Nur DEMİR¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :133-137

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2019 / May 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

AMAÇ: Üriner inkontinans (Üİ); kadınlarda ve yaşlılarda oldukça sık görülen, objektif olarak gösterilebilen istemsiz idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmaktadır. Tedavisi planlanırken mutlaka pelvik taban kas egzersizini (PTKE) içermelidir. Biz bu çalışmada Üİ olan hastaların yaşam kalitesi, duyu durumu ve etkileyen faktörler ile egzersiz farkındalıklarını ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya Üİ olan 40 kadın hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, İnkontinans Şiddet İndeksi (İŞİ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (İYKÖ) formları dolduruldu.

BULGULAR:

Hastaların yaş ortalaması 57,2 (36-79) idi. Hastaların %5'inin tedavisi PTKE içeriyordu. İŞİ skorları, %12,5 hafif, %45 orta, %25 şiddetli %17,5 çok şiddetli olarak saptandı. BDÖ skorlarına göre hastaların %32,5'inin skorları normalken, %30'unda hafif, %32,5'inde orta, %5'inde ağır depresyon saptandı. İYKÖ total skor medyan değeri 66.3 iken, davranışların sınırlanması (DS) alt skoru 57.5, psikososyal etkilenme (PS) alt skoru 81.1, sosyal izolasyon (SI) alt skoru 66 olarak saptandı. İnkontinanslı hastalarda yaşam kalitesi ile inkontinans şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p<0,05). BDÖ ile İYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p <0,05).

SONUÇ: Üriner inkontinans kadın hastaların yaşam kalitesini ve duyu durumunu olumsuz olarak etkilemektedir. Hastaların büyük bir kısmı egzersiz ile tedaviden haberdar değildir. Pelvik rehabilitasyonun önemi ve gerekliliği konusunda interdisipliner bakış açısıyla daha başarılı sonuçlar alınacağına inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: üriner inkontinans, pelvik taban kas egzersizi, yaşam kalitesi, duyu durumu

ABSTRACT

INTRODUCTION:Urinary incontinence (UI) is defined as involuntary incontinence, which can be shown objectively, frequently seen in women and the elderly. The treatment should include pelvic floor muscle exercise (PFME). In this study, we aimed to determine the factors affecting the quality of life and emotional state also exercise awareness in patients with UI.

MATERIAL AND METHOD:

Forty female patients with IU were included in the study. Demographic characteristics, Incontinence Severity Index (ISI), Beck Depression Inventory (BDI) and Incontinence Quality of Life Scale (IQOL) were obtained.

RESULTS:The mean age was 57.2 (36-79) years. Only 5% patient treatment was including PFME. ISI scores were 12.5% mild, 45% moderate, 25% severe 17.5% very severe. 32.5% had normal BDI scores, 30% mild, 32.5% moderate, and 5% had severe depression. The IQOL total score median values were 66.3, the limitation of behaviors (DS) sub-score was 57.5, psychosocial impact (PS) sub-score was 81.1 and social isolation (SI) sub-score was 66. A statistically significant correlation was found between quality of life and incontinence in patients with incontinence (p<0.05). There was a statistically significant correlation between BDI and IQOL (p <0.05).

CONCLUSION:Urinary incontinence adversely affects the quality of life and emotional state of female patients. A large number of patients are unaware of treatment with exercise. We believe that the importance and necessity of pelvic rehabilitation will be more successful with an interdisciplinary approach.

Keywords: Urinary incontinence, Pelvic floor muscle exercise, Quality of life, Emotional state

GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ), Uluslararası Kontinans Topluluğu (ICS) tarafından alt üriner sistem disfonksiyonu sonucu oluşan, sosyal ve hijyenik problemlere neden olan, objektif olarak gösterilebilen, istemsiz idrar ka-

çırma durumu olarak tanımlanmaktadır (1,2).

Kadınlarda Üİ görülme oranı birçok çalışmada ortalama %29 iken, ülkemizde yapılmış erişkin kadınların tarandığı bir çalışmada ise Üİ prevalansı %20.5 olarak

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Şahika Burcu KARACA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kırıkkale Üni. Kampüsü Ankara Yolu 7.Km. 71450 Yahşihan/KIRIKKALE/ TÜRKİYE

Tel: +90 318 444 40 71 Gsm: +90 505 454 65 70 E- posta: drburcub@yahoo.com

bulunmuştur (1,3,4).

Üriner inkontinans gelişmesine sebep olan faktörler arasında ileri yaş, kadınlarda üretra boyunun kısalığı, östrojen azalmasına neden olan hormonal durumlar, genetik farklılıklar, vajinal doğum, doğum sonrasında aktif ve ağır çalışma temposuna erken dönülmesi, sigara, diüretik ilaçlar, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, obezite, kronik konstipasyon, kafein alımı jinekolojik operasyon, diabetes, nörolojik hastalıklar ve kronik öksürüğe neden olan sistemik hastalıklar sayılabilir (2,5,6).

Üriner inkontinansın stres inkontinans, urge inkontinans, taşma inkontinansı ve mikst inkontinans tipleri bulunmaktadır. Stres inkontinans, karın içi basıncın arttığı durumlarda, üretral basıncın mesane içindeki basınca karşı koyamamasıdır. Nedeni pelvik taban kas yetersizliğidir. Urge inkontinans, detrusör kasın aşırı aktif ve duyarlı olmasıdır. Aniden ortaya çıkan şiddetli idrar yapma hissi ile birlikte görülen idrar kaçırma tipidir. Hastalar aynı anda hem stres hem de urge tipi idrar kaçırma şikayetlerinin yaşanması mikst tip inkontinans olarak adlandırılır. Mesanede kapasitenin üzerinde idrar depolandığında idrar yapma zorunluluğu hissetmeden küçük miktarda idrar kaçırma ise taşma tipi (overflow) inkontinans olarak tanımlanır.

Üİ, hayatı tehdit edici bir durum olmasa da, sürekli ıslaklık, kötü koku ve neme bağlı oluşan cilt hasarı hastaların yaşam kalitesini hem fiziksel hem psikolojik açıdan olumsuz etkilemektedir (7). Ancak kadın hastaların çoğu bu durumu doğum sonrasında ya da ileri yaşlarda görülebilen normal bir durum olarak kabul etmekte ve herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmamaktadır (8).

Üİ tedavisi planlanırken medikal veya cerrahi tedavilerin yanı sıra mutlaka pelvik taban kas egzersizleri (PTKE) tedavinin bir parçası olmalıdır. Egzersizler pelvik taban kas gücünü ve üretral kapanma basıncı artırarak Üİ'yi azaltır. PTKE'lerinin medikal ve cerrahi tedaviye üstünlüğü; riski ve maliyeti olmaması ve hastalara egzersiz programı öğretildikten sonra hastane dışı ortamda da uygulanabilmesidir (1).

Bu çalışmada, üriner inkontinansı olan kadınların yaşam kalitesi ile duygu durumunu, egzersiz farkındalıklarını ve inkontinansı etkileyen faktörleri ortaya koymak amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 6-21 Mart 2019 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri üriner inkontinansı olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kadın hastalar ile yapıldı. Çalışmaya 40 kadın hasta alındı. 18 yaşın altında olan, kooperasyon kurulamayan ve spinal kord yaralanması, serebrovasküler olay, multipl skleroz vb nörojenik mesaneyeye sebep olan has-

talığı bulunan bireyler çalışmaya alınmadı.

Araştırma verileri, sosyodemografik olgu formu, İnkontinans Şiddet İndeksi (İŞİ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (İYKÖ) ile toplandı. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Çalışmayı kabul eden kadınlara yüz yüze görüşme yöntemi ile anket uygulandı.

Sosyodemografik olgu formu; yaş, geçirdiği hastalıklar ve ameliyatlar, toplam gebelik ve normal doğum sayısı, inkontinansın tipi, pelvik taban kas egzersizlerini (PTKE) bilip bilmediği ve aldığı tedaviyi saptamaya yönelik sorulardan oluşmaktaydı.

Hastalara gülme, ıkınma, öksürme, hapşırma gibi karın içi basınç artışına neden olan olaylar sırasında idrar kaçırmasının olup olmadığı soruldu. Olumlu yanıt verenler, "stres tipi Üİ" olarak kabul edildi. Sıkışma tipi Üİ için ise, tuvalet ihtiyacı hissettikten sonra tuvalete yetişene kadar çamaşırını ıslatıp, ıslatmadığı soruldu. Bu şekilde idrar kaçırması olanlar, "sıkışma tipi Üİ" olarak değerlendirildi. Hem stres tip hem de sıkışma tipi idrar kaçırma problemi olanlar ise, "mikst tip Üİ" olarak kabul edildi (6).

İnkontinans Şiddet İndeksi (İŞİ); Sandvik ve ark. tarafından idrar kaçırma yakınması olan kadınlara uygulanarak geliştirilen "İŞİ", evrensel olarak kabul gören, kolay uygulanan, kısa ve basit bir indekstir. Bu indeks, 2 maddeye dayanan çarpımsal bir skordur (A×B). A: Ne sıklıkta idrar kaçırmanız oluyor? (ayda birden az=1; ayda birkaç kez=2; haftada birkaç kez=3; her gün ve/veya her gece=4 puan.). B: Her seferinde ne kadar idrar kaçırıyorsunuz? (damlalar=1; küçük lekeler=2; daha fazla=3 puan). Total skor 1 ile 12 arasında değişmektedir ve daha yüksek skor daha şiddetli üriner inkontinans olduğunu göstermektedir. İngilizceden Türkçeye çevrilen İŞİ yüksek düzeyde geçerlik ve güvenilirlik göstergelerine sahip bir ölçme aracıdır (9,10).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck tarafından geliştirilmiş, 21 maddeden oluşan bir ölçektir (11). Depresyonda görülen duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her madde depresyonla ilgili davranışsal bir özelliği belirlemektedir. Maddeler 0'dan 3'e kadar depresyonun ciddiyetine göre sıralanmıştır. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil, belirtilerin derecesini objektif olarak sayılara dökmektir. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve yüksek değerler bildirilmiştir (12).

İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (İYKÖ), üriner inkontinansı olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Wagner ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (13). Ancak 1999 yılında ölçek Patrick ve arkadaşları ile tekrar değerlendirilmiş ve altı soru çıkartılarak soru sayısı 22'ye düşürülmüştür. İY-

KÖ'nin geçerlilik ve güvenilirliği ülkemizde Özerdoğan tarafından yapılmıştır (14). İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği'nde, bütün sorular beş kategorilik likert tipi ölçekte değerlendirilmekte (1=çok fazla, 2=oldukça, 3=orta düzeyde, 4=biraz, 5=hiç) ve hesaplanan toplam puanların, 0-100'e kadar olan sayısal değerlere dönüştürülmektedir. İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği davranışları sınırlama (1.,2.,3.,4.,10.,11.,13.,20. maddeler), psikolojik etkilenme (5.,6.,7.,9.,15.,16.,17.,21.,22. maddeler) ve sosyal yaşamını sınırlama (8.,12.,14.,18.,19) olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır. Düşük puanlar yaşam kalitesinin düzeyinin daha kötü olduğunu göstermektedir.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve % biçiminde gösterildi. Sürekli ve kesikli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon Testi kullanılarak araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 57.2 (36-79) idi. Hastaların %42.5'inde hipertansiyon (HT), %20'sinde Diabetes Mellitus (DM), %10 unda astım-kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), %5'inde koroner arter hastalığı (KAH), %5'inde konjestif kalp yetmezliği (KKY), %2.5'inde aritmi, %2.5 inde guatr mevcuttu. Hastaların % 20'si abdominal cerrahi, %10'u Total Abdominal Histerektomi(TAH)+Bilateral Salpingooferektomi(B-SO) ve %5'i sistoplasti ameliyatı geçirmişti. Hastaların %87.5'i en az bir normal doğum yapmıştı. Hastaların %52.5'inde mikst, %27.5'inde stres ve %20'sinde urge inkontinans mevcuttu. Hastaların %20'sine medikal tedavi, %7.5'ine cerrahi tedavi uygulanmıştı, ancak %5'i PTKE yapıyordu. Bu hastalardan biri programını kadın doğum hekiminden, diğeri internetten öğrenmişti. (Tablo 1)

İŞİ skorları %12.5 hafif, %45 orta, %25 şiddetli, %17.5 çok şiddetli olarak saptandı. BDÖ sonuçlarına göre hastaların %32.5'sinin skorları normalken, %30'unda hafif, %32.5'inde orta, %5'inde ağır depresyon saptandı. İYKÖ total skor medyan değerleri 66.3 iken, davranışların sınırlanması (DS) alt skoru 57.5, psikososyal etkilenme (PS) alt skoru 81.1, sosyal izolasyon (SI) alt skoru 66 olarak saptandı. (Tablo 2)

İnkontinanslı hastalarda yaşam kalitesi (İYKÖ) ile inkontinans şiddeti (İŞİ) arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$) ve BDÖ ile İYKÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$). İYKÖ ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı. (Tablo 3)

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=40
Yaş (yıl)	57.2 (11.2)
Yaş aralığı (yıl)	36-79
Eşlik eden hastalıklar	
HT	17 (%42,5)
DM	8 (%20)
Astım-KOA	4 (%10)
Kardiyak patoloji	5 (%12,5)
Guatr	1 (%2,5)
Geçirilen cerrahi	
Abdominal cerrahi	8 (%20)
TAH+BSO	4(%10)
Sistoplasti	2 (%5)
En az 1 normal doğum	35 (%87,5)
İnkontinans tipi	
Stres	11 (%27,5)
Urge Mikst	8 (%20) 21 (%52,5)
Tedavi	
Medikal tedavi	8 (%20)
Cerrahi tedavi PTKE	3 (%7,5) 2 (%5)

Kısaltmalar: HT; Hipertansiyon, DM; Diabetes mellitus, KOA; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı TAH; Total abdominal histerektomi BSO; Bilateral salpingooferektomi PTKE; Pelvik taban kas egzersizleri

Tablo 2. Olguların İnkontinans Şiddet İndeksi, Beck depresyon düzeyleri ve İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği yönünden frekans dağılımı

Değişkenler	n=40
İŞİ skorları	
Hafif	5 (%12.5)
Orta	18 (%45)
Şiddetli	10 (%25)
Çok şiddetli	7 (%17.5)
Beck depresyon Ölçeği	
Normal	13 (%32.5)
Hafif ruhsal sıkıntı	12 (%30)
Orta depresyon	13 (%32.5)
Ciddi depresyon	2 (%5)
İYKÖ skorları	
Total skor	66.3
Davranışların sınırlanması (DS) alt skoru	57.5
Psikososyal etkilenme (PS) alt skoru	81.1
Sosyal izolasyon (SI) alt skoru	66

Kısaltmalar: : İŞİ; İnkontinans Şiddet İndeksi, İYKÖ; İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği

Tablo 3. İYKÖ düzeyleri ile diğer demografik ve klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	0,103	0,528
Normal doğum sayısı	0,008	0,959
Ek hastalık sayısı	-0,029	0,859
İŞİ	-0,446	0,004*
Beck depresyon ölçeği	-0,456	0,003*

† Spearman'ın korelasyon testi.

Kısaltmalar: İYKÖ; İnkontinans yaşam kalitesi ölçeği
İŞİ: İnkontinans Şiddet İndeksi

TARTIŞMA

Üİ, hastaların yaşam kalitesini hem psikososyal hem fiziksel açıdan olumsuz etkilemektedir. Hastalarda depresyon, anksiyete, sosyal izolasyon, iş yerinde verim düşüklüğü, cinsel işlev bozukluğu gibi birçok sorun görülebilmektedir. Üİ olan kadınların günlük yaşam aktivitelerinin, seyahat alışkanlıklarının etkilendiği, uyku düzenlerinin değiştiği ve kendilerine olan saygılarının azaldığı bilinmektedir. Hastaların çoğu günlük aktivitelerini kısıtlamakta ve sıvı alımını azaltmaktadır (1). Bu açıdan hastaların yaşam kalitesi ve duyu durumlarının değerlendirilmesi hem hastayı yönlendirmek hem de tedavinin etkinliğini görmek adına önemlidir. Tedavide hasta eğitimi, medikal tedaviler, cerrahi uygulamalar ve pelvik taban kas egzersizleri etkilidir.

ABD'inde 24.581 kadın katılımcı ile yapılan bir araştırmada katılımcıların % 40.6'sında stres, %11.0'inde urge, % 45.3'ünde mikst inkontinans saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da hastaların yarısından çoğunda (%52,52) mikst tip inkontinans saptanmıştır. Toplamda hastaların % 42.1'i, günlük ince ped kullandığını ve % 33.5'inin, mesaneyi boş tutmak için idrara çıkma zorunluluğu olmadığında bile tuvalete gitme stratejisi uyguladığını, %23.3'ünün sıvı alımını kısıtladığını bildirmiştir. Pelvik taban kas egzersizlerinin tüm inkontinans kadınların % 19.9'u tarafından yapıldığı bildirilmiştir (15).

Washington eyaletinde 30-90 yaşları arasında 6000 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada üriner inkontinanslı kadınların %50'si inkontinans için doktora başvurmuş,

%21'i cerrahi veya medikal tedavi aldığını, % 48'inin günlük veya haftalık ped taktığını ve %10'unun Kegel egzersizlerini gerçekleştirdiğini bildirmiştir (16). Bizim çalışmamızda hastaların %5'i gibi sınırlı bir hasta grubu PTKE bildiği saptanmıştır.

Düzenli pelvik taban kas egzersizinin (PTKE) , üriner inkontinans için ilk basamak tedavi olarak ve doğum sonrası Üİ için koruyucu bir önlem olarak etkili olduğu kabul edilmektedir (17). Üriner inkontinansı bulunan 90 kadın ile yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca ev programı şeklinde PTKE uygulanmış ve stres Üİ grubundaki kadınların % 68.4'ünde ve mikst Üİ grubundaki kadınların %41.2'sinde, istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmıştır (18). Bizim çalışmamıza katılan kadınlara da ev programı şeklinde PTKE'leri önerilmiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda inkontinans şiddeti ve süresi arttıkça depresyon prevalansının arttığı gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ise İYKÖ daha kötü olan hastalarda BDÖ daha yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamızda hastaların daha önce aldıkları tedavilerle ilgili olarak BDÖ ve İYKÖ'leri arasındaki fark bakılmamıştır. Hastaların kesitsel olarak değerlendirilmeleri yapılmıştır, dolayısıyla bir kez yüz yüze görüşme ve anket doldurulması çalışmamızın zayıf yönlerindedir.

Çeşitli Avrupa ülkelerinde Üİ olan kadınlarda İYKÖ kullanılarak yapılan çalışmalar (20-21) ve bizim çalışmamızda elde edilen İYKÖ skorları **Tablo 4**'de gösterilmiştir. Buna göre İspanya, İsveç, Almanya, Fransa ve ülkemizde üriner inkontinansın yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine baktığımızda genel olarak yaşam kalitesi total puanlarının yüksek değerlerde ve ülkemizle benzer olduğu görülmektedir. Diğer ülkelerde psikososyal etkilene daha fazla görülürken bizim çalışmamızda davranışların sınırlandırılması alt grubunun daha çok etkilendiği görülmüş olup, psikososyal etkilene yaşam kalitesi ölçeğinin toplamından ve diğer ülkelerden daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak kadınlarımızın üriner inkontinansı yaşlanma ile birlikte normal olarak görülebilecek bir durum olarak görmelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Üriner inkontinans kadın hastaların yaşam kalitesini ve duyu durumunu olumsuz olarak etkilemektedir. Hastaların büyük bir kısmı egzersiz ile tedaviden haberdar

Tablo 4. Üriner İnkontinanslı Kadınlarda İYKÖ Kullanılarak Yapılan Yaşam Kalitesi Çalışma Skorları

İYKÖ	İspanya n: 65	İsveç n: 64	Almanya n: 68	Fransa n: 62	Bizim çalışmamız n: 40
İYKÖ-Total skor	41.7	66.2	50.7	62.6	66.3
İYKÖ-DS skor	41.6	62.7	44.3	59.2	57.5
İYKÖ-PS skor	25.3	55.7	41.1	54.1	81.1
İYKÖ-SI skor	50.9	75.2	61.7	70.3	66

Kısaltmalar: İYKÖ; İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği, DS; Davranışların Sınırlanması, PS; Psikososyal Etkilenme, SI; Sosyal İzolasyon

değildir. Elimizdeki mevcut tedavi seçeneklerine ilave yeni tedaviler geliştirilmeli ve rehabilitasyon tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalıdır. Pelvik rehabilitasyonun önemi ve gerekliliği konusunda interdisipliner bakış açısıyla daha başarılı sonuçlar alınacağına inanmaktayız.

08.1.2018 tarihinde 6. Tıbbi Rehabilitasyon Kongresi'nde, Ankara'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1.)Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitapevleri. 2016;112:1497-1513
- 2.)Foldspang A, Mommsen S.The International Continence Society (ICS) incotinenca definition: is the social and hygienic aspect appropriate for etiologic research: J Clin Epidemiol.1997; 50(9):1055-60.
- 3.)Güner H, Güler İ. Üriner İnkontinans Epidemiyolojisi ve Sosyal İmpakt. Ürojinekoloji ve Pelvik Rekonstrüktif Cerrahi.Ankara:Güneş Kitapevi;2008 s 37-42.
- 4.)Caylet N, Fabbro-Peray P, Mares P, Dauzat M, Prat-Pradal D, Corcos J. Prevalence and occurrence of stres urinary inkontinenca in elite woman athletes. Can J Urol. 2006;13(4): 3174-9.
- 5.)Başak T, Uzun Ş, Arslan F. Incontinence Features, Risk Factors, and Quality of Life in Turkish Women Presenting at the Hospital for Urinary Incontinence. Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing. 2012; 39(1), 84-9.
- 6.)Işıklı B, Yenilmez A, Kalyoncu C. Eskişehir Alpu ilçesi 18 yaş ve üzeri kadınlarda Üriner İnkontinans, Risk Faktörleri ve Yaşam Kalitesine Etkisi: Bir Toplum Temelli Çalışma. Nobel Med. 2011; 7(2): 34-39
- 7.)Kocaöz S, Talas MS, Atabekoğlu CS. Urinary Incontinence Among Turkish Women An Outpatient Study of Prevalence, Risk Factors, and Quality of Life. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2012;39(4):431-439.
- 8.)Karan A, Aksaç B, Ayyıldız H, Işıkoğlu, M, Yalçın O, Eskiuyurt N. Üriner inkontinanslı hastalarda yaşam kalitesi ve objektif değerlendirme parametreleri ile ilişkisi. Geriatri. 2000; 3(3): 102-6.
- 9.)Sandvik H, Seim A, Vanvik A, Hunskaar S. A severity index for

- epidemiological surveys of female urinary incontinence: comparison with 48-hour pad-weighing tests. Neurourol Urodyn. 2000; 19: 137-45.
- 10.)Sandvik H, Espuna M, Hunskaar S. Validity of the incontinence severity index: comparison with padweighing tests. Int Urogynecol. 2006; 17: 520-4.
- 11.)Beck AT, Steer RA, Carbin, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical psychology review. 1988; 8(1): 77-100.
- 12.)Durak A, Palabıyıkoglu R. Beck Depresyon Ölçeği Geçerlilik Çalışması. Kriz Dergisi. 1994; 2(2): 311-9.
- 13.)Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG, Martin ML, Buesching DE. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. Urology. 1996; 47: 67-71.
- 14.)Yılmaz E, Muslu A, Özcan E. Quality of Life at Women with Urinary Inkontinenca. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2014; 2(2): 1-14.
- 15.)Diokno AC, Burgio K, Fultz NH, Kinchen KS, Obenchain R, Bump RC. Medical and self-care practices reported by women with urinary incontinence. Am J Manag Care. 2004;10(2): 69-78.
- 16.)Menville JL, Newton K, Fan MY, Katon W. Health care discussions and treatment for urinary incontinence in U.S. women. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(3):729-37.
- 17.)Dumoulin C, Hay-Smith EJ, Mac Habee-Seguin G. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 14;(5):CD005654. doi: 10.1002/14651858.CD005654.pub3
- 18.)Cavkaytar S, Kokanali MK, Topcu HO, Aksakal OS, Doğanay M. Effect of home based kegel exercises on quality of life in women with stress and mixed urinary incontinence. J Obstet Gynaecol. 2015 May;35(4):407-10.
- 19.)Melotti IGR, Juliato CRT, Tanaka M, Riccetto CLZ. Severe depression and anxiety in women with overactive bladder. Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):223-8.
- 20.)Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Marquis P, Andrejasich CM, Bueshing DP. Cultural adaptation of a quality-of-life measure for urinary incontinence. Eur Urol. 1999; 36:427-35.
- 21.)Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Yalcin I, Wagner TH, Buesching DP. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). Urology. 1999; 53:71-76

HELİKOBAKTER PİLORİ ERADİKASYONU İÇİN VERİLEN İKİ FARKLI ARDIŞIK TEDAVİNİN ERADİKASYON ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF TWO DIFFERENT SEQUENTIAL TREATMENTS' HELICOBACTER PYLORI ERADICATION RATIOS

Aysun GÖNDEREN¹, Kamil GÖNDEREN¹, Mehmet YILDIZ²

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :138-144

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Haziran 2019 / June 2019

ÖZET

AMAC: Helikobakter pilori (HP) peptik ülser, gastrik kanser ile ilişkisi iyi bilinen gram (-) mikroaerofilik bakteridir. Bundan dolayı enfekte hastalarda HP eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Bu çalışmada iki farklı eradikasyon tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Şubat 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine reflü, dispepsi ve gastrik ağrı şikayetleri ile başvurup endoskopi yapılan ve endoskopik olarak gastrik ülser, duodenal ülser veya gastrit tanısı konulan, immünohistokimyal olarak HP pozitif saptanan ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı ve ilk gruba bir hafta omeprazol ve amoksisilin ikinci hafta omeprazol ve metronidazol verildi. Diğer gruba ilk 7 gün omeprazol ve amoksisilin ikinci hafta omeprazol, metronidazol ve tetrasiklin verildi. Tedavi bitiminden sonra eradikasyon oranını belirlemek için kontrol endoskopileri yapılarak biyopsileri alındı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%56) kadın ve 46'si (%54,7) 40 yaş altındaydı. Birinci rejim tedavi alan hastalarda tedavi başarısı tüm hasta grubuna bakıldığında %32,4, ikinci rejim tedavi alan hastalarda tedavi başarısı %59,6 saptandı ve iki grup tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

SONUÇ: Tetrasiklin içeren tedavi grubunda eradikasyon başarı oranı sayısal olarak daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber eradikasyon oranları genel literatüre göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç başta antibiyotik direnci olmak üzere tedavinin başarısını azaltabilecek nedenlerin ortaya konması gerektiğini ve HP eradikasyonunda alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, peptik ülser, eradikasyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Helicobacter pylori (HP) is a gram (-) microaerophilic bacterium that is related with peptic ulcer and gastric cancer. The aim of this study was to compare the efficacy of two different eradication therapies.

MATERIAL AND METHODS: Ninety-eight patients were included in the study who was admitted to gastroenterology and internal medicine outpatient clinics of Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital with complaints of reflux, dyspepsia or gastric pain and had been detected to be HP positive immunohistochemically also had not received any eradication treatment before. The patients were randomly divided into two groups. The first group was treated with omeprazole and amoxicillin in the first week then with omeprazole and metronidazole in the second week. The second group was treated with omeprazole and amoxicillin in the first week and then with omeprazole, metronidazole and tetracycline in the second week. After the treatment, control endoscopy was performed and the biopsies were taken to determine the eradication ratios.

RESULTS: The eradication ratio of treatment in the first group was 32.4% and 59.6% in the second group. There was a statistically significant difference between the eradication ratios of the groups (p<0.001).

CONCLUSION: The eradication ratio was higher in the tetracycline-receiving treatment group however, the eradication ratios of both groups were found to be lower than the ratio of 80% that revealed in the literature. Low eradication ratio of the treatments in this study may be associated with antibiotic resistance. According to this study's results alternative treatments are needed in HP eradication.

Keywords: Helicobacter pylori, peptic ulcer, eradication

GİRİŞ

Helikobakter pilori (HP) gram negatif mikroaerofilik bir bakteridir ve dünya popülasyonunun %28-%84'ünü enfekte ettiği tahmin edilmektedir (1). HP

çoğunlukla çocukluk döneminde kazanılır. HP enfeksiyonu için risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik durum, kardeş sayısının fazla olması ve ebeveynin HP ile enfekte olması sayılabilir. HP'nin

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Aysun GÖNDEREN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Gsm: +90 505 799 18 11 E posta: dr.aysunbaz@gmail.com

peptik ülser, gastrik kanser, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, dispepsi, gastroözefagial reflü hastalığı, düşük doz aspirin veya non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımında gastrointestinal kanama riskinde artış, demir eksikliği anemisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,3). İmmun trombositopenik purpuralı erişkin hastaların bir kısmında HP enfeksiyonunun tedavisi ile trombosit sayısındaki artışı gösteren birçok küçük randomize ve randomize olmayan çalışma vardır (4). HP enfeksiyonu ile daha birçok gastrointestinal veya gastrointestinal dışı hastalık arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bunların arasında lenfositik gastrit ve hiperplastik poliplerin iyileşmesinde, sirozlu ve hepatik ensefalopatili hastalarda HP'nin eradike edilmesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hiperemesisli gebe kadınlarda HP prevalansı daha yüksek saptanmış ve inme, miyokard enfarktüsü gibi majör kardiyovasküler olaylarla da HP enfeksiyonu ilişkilendirilmiştir. Bunlardan dolayı HP ile enfekte hastalara eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir (2,5,6).

HP, 3-14 gün arasında değişen sürede eş zamanlı veya ardışık bir proton pompa inhibitörü (PPI) ile birlikte 2-3 antibiyotik kombinasyonunun birlikte verilmesi ile tedavi edilen bir bakteridir. Önceki yıllarda kılavuzlar PPI ile birlikte klaritromisin, amoksisilin veya metronidazol antibiyotiklerinin ikisinin 7-10 gün verildiği üçlü tedavileri standart ilk basamak tedavi olarak öneriyordu (7). Başta antibiyotik direnci olmak üzere çeşitli sebeplerden dolayı eradikasyon oranının %50'den daha az olması nedeni ile etkisiz bir tedavi rejimi haline gelmiştir. HP eradikasyon tedavisinin başarılı sayılabilmesi için tedavi verilen hastaların %90'ında eradikasyon sağlanması gerektiği ileri sürülmüş ve bizzat dördüncü tedavi, eş zamanlı tedavi, sıralı tedavi, hibrid tedavi ve levofloksasin üçlü tedavi birinci basamak tedavi rejimi olarak önerilmiştir. Bu eşige, özellikle gerçek dünyada ulaşılabilirlik için mevcut olan en etkili tedaviler, tedavi başarısızlığı ile ilişkili maliyet, uygunsuzluk ve yan etkilerden kaçınmak için öncelikle kullanılmalıdır (2,8).

Çalışmamızda birinci basamak HP eradikasyon tedavisinde birisi tetrasiklinli olmak üzere iki ardışık tedavi protokolünün eradikasyon oranını karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

Şubat 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniklerine reflü, dispepsi, son altı ayda mevcut kilosunun %10'undan fazla kilo kaybı ve gastrik ağrı şikayetleri ile başvuran ve endoskopide gastrik ülser, duodenal ülser veya gastrit görülen, alınan biyopside immüno-histokimyal olarak HP pozitif ve daha önce eradikasyon tedavisi almamış 98 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların etik kurallar içinde verilecek tedavi hakkında bilgi-

lendirilme yapılarak aydınlatılmış onamları alındı. Yedi hasta kendi isteği ile tedaviyi bıraktı, 6 hasta kontrole gelmedi ve bir hastada kontrol endoskopisi ile yapılan mide biyopsisinde mide kanseri saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastalara yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve dispepsi, pirozis, regürjitasyon, yanmanın antiasit alma ile geçmesi gibi reflü semptomlarının varlığı sorgulandı ve bilgileri kaydedildi. Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastalara iki farklı ardışık tedavi rejimi uygulandı.

Birinci tedavi rejiminde ilk hafta, omeprazol 20 mg, günde iki defa aç karnına ve amoksisilin 1 gr, 12 saat ara ile günde iki defa tok karnına verildi. İkinci hafta hastalara omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve metronidazol 500 mg, 8 saat ara ile günde üç defa tok karnına verildi.

İkinci tedavi rejiminde ilk hafta omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve amoksisilin 1 gr, 12 saat ara ile günde iki defa tok karnına verildi. İkinci hafta omeprazol 20 mg, günde iki defa aç ve metronidazol 500 mg, 8 saat ara ile günde üç defa tok ve tetrasiklin günde 4 defa 6 saat ara ile tok karnına verildi.

Tedavi bitiminden iki ay sonra eradikasyon kontrolü için mide antrum ve korpus bölgesinden ikişer adet endoskopik biyopsi örnekleri alındı ve alınan biyopsilerin tümü histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak incelenen örneklerin HP yönünden negatif bulunması durumunda eradikasyonun sağlandığı kabul edildi.

Çalışma gruplarında elde edilen sonuçların istatistiksel analizi ki-kare testi, Student t-testi ve Fisher's testinin yanı sıra çok değişkenli analiz için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tedlog crosstabulation kullanıldı. Tüm analiz için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%56) kadın, 46'si (%54,7) < 40 yaş ve 41'inin (%48,8) VKİ < 25 kg/m² idi. Yirmi dört hastanın (%28,5) düzenli NSAİİ kullanımı mevcuttu. Bununla birlikte hastaların 25'i (%29,7) sigara, 5'i (%5,9) alkol kullanıyordu. Hastaların 45'inde (%53,5) pirozis ve regürjitasyon gibi gastroözefageal reflü (GÖR) semptomları vardı (**Tablo 1**). Hiçbir hastada kilo kaybı saptanmadı. İki farklı tedavi rejimi uygulanan hastalara antibiyotik tedavisi bittikten iki ay sonra 7 gün PPI tedavisi kesilerek kontrol endoskopileri yapıldı ve biyopsi alındı.

HP pozitif saptanan 84 hastaya verilen iki farklı ardı-

şık tedavi protokolünde 1. tedavi rejimini alan hastalarda eradikasyon oranı %32,4 iken 2. tedavi rejimini alan hastalarda eradikasyon oranı %59,6 saptandı. İki grup tedavi rejimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,013$) (**Tablo 2**). Kırk yaş ve altındaki hastaların kontrol biyopsi sonucunda eradikasyon oranı 1. tedavi rejimini alan hastalarda %15,8, 2. tedavi rejimini alan hastalarda %55,6 saptandı. Kırk yaş ve altındaki hastalarda iki tedavi rejimi arasındaki fark karşılaştırıldığında 2. tedavi rejimindeki eradikasyon oranı istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p=0,007$). Kırk bir yaş ve üzeri hastalarda ise verilen tedavilerin sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 1 Hastaların demografik özellikleri

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde
Erkek/Kadın	37/47	%44,0/%56
Yaş<40 olanlar	46	%54,7
VKİ<25 kg/m2 olanlar	41	%48,8
NSAİİ kullanan	24	%28,5
Sigara kullanan	25	%29,7
Alkol kullanan	5	%5,9
Reflü şikayeti olan	45	%53,5
Dispepsi şikayeti olan	39	%46,4

VKİ= Vücut kitle indeksi

Tedavi rejimleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında iki farklı rejim tedavi verilen erkek hastalarda tedavi ba-

şarısı açısından anlamlı fark saptanmazken; 1.rejim tedaviyi alan kadın hastalarda eradikasyon oranı %29, 2. rejim tedaviyi alan kadın hastalarda eradikasyon oranı %71 bulundu ($p=0,009$). Sigara içen hasta grubunda verilen iki tedavi rejiminde eradikasyon oranı açısından fark saptanmadı. Sigara içmeyen grupta ise 1. rejim tedaviyi alan hasta grubunda eradikasyon oranı %43,5 iken, 2. rejim tedaviyi alan hasta grubunda eradikasyon oranı %72,2 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,027$). VKİ>25 kg/m2 olan hasta grubunda 1. rejim tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranı %44, 2. rejim tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranı %66,7 bulundu ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. VKİ<25 kg/m2 olan hasta grubunda ise 1. rejim tedavi alanlarda eradikasyon oranı %8,3, 2. rejim tedavi alanlarda eradikasyon oranı %55,2 bulundu ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). NSAİİ kullanan grupta 2. tedavi rejimi alan hastalarda eradikasyon oranı 1. tedavi rejimini alanlara göre daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,423$). NSAİİ kullanmayan hastalar arasında ise 2. tedavi rejimi ile eradikasyon oranı daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Endoskopide antral gastrit saptanmış ve 1. rejim tedavi verilmiş hastalarda tedavi başarı oranı %31,6 iken 2. rejim tedavi almış hastaların tedavi başarı oranı %70,8 saptandı ($p=0,01$).

Sigara içme, alkol kullanma ve VKİ gibi değişkenler aslında birbirleri ile ilişkilidir. Lojistik regresyon analizinde bütün bu bağımsız değişkenler birlikte değerlendirildiğinde eradikasyon oranları bakımından tedavi rejimleri ile sigara içme durumu arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görülmektedir (**Tablo 3**).

Tablo 2 Tedavi rejimlerinin eradikasyon oranları

	1.Rejim Eradikasyon Oranı	2.Rejim Eradikasyon Oranı	p
Tüm Hasta Grubunda	12(%32,4)	28(%59,6)	0,013
Yaş<40	3(%15,8)	15(%55,6)	0,007
Yaş>40	9(%50)	13(%65)	0,350
Erkek	7/21(%33,3)	6/16(%37,5)	0,793
Kadın	5/16(%31,3)	22/31(%71)	0,009
Sigara içenler	2/14(%14,3)	2/11 (%18,2)	0,792
Sigara içmeyenler	10/23 (%43,5)	26/36 (%72,2)	0,027
VKİ<25 kg/m2	1/12 (%8,3)	16/29 (%55,2)	0,006
VKİ>25 kg/m2	11/25 (%44,0)	12/18 (%66,7)	0,142
Alkol kullanmayanlar	10/32(%31,33)	28/47 (%59,6)	0,013
NSAİİ kullananlar	3/9 (%33,3)	8/15 (%53,3)	0,423
NSAİİ kullanmayanlar	9/28 (%32,1)	20/32 (%62,5)	0,019
Endoskopide Antral Gastrit saptananlar	%31.6	%70.8	0,010

NSAİİ= Non-steroid antiinflatuar ilaç, VKİ= Vücut kitle indeksi

Tablo 3 Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Bağımlı değişken Helikobakter pilorinin eradike edilmesi							
Bağımsız değişkenler		B	S.E	Wald	Odds Ratio	%95 Confidence Interval (CI)	P
Tedavi	1.tedavi rejimi	-1,827	0,737	6,135	0,16	0,038-0,683	0,013
VKİ	<25	-0,457	0,593	0,594	0,63	0,198-2,024	0,441
Cinsiyet	Kadın Erkek	-1,007	0,776	1,685	0,36	0,080-1,671	0,194
Sigara	İçen İçmeyen	-1,740	0,691	6,337	0,17	0,045-0,680	0,012
NSAİİ	Kullanan Kullanmayan	-0,629	0,624	1,017	0,53	0,157-1,811	0,313
Yaş	<40 yıl >40 yıl	0,013	0,022	0,339	1	0,971-1,057	0,560

NSAİİ= Non-steroid antiinflatuar ilaç, VKİ= Vücut kitle indeksi

TARTIŞMA

Çalışmada HP eradikasyon oranlarımız birinci tedavi rejimi verilen hastalarda %32,4, ikinci tedavi rejimi verilenlerde %59,4 bulundu. İkinci tedavi rejiminde eradikasyon oranı birinci tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı daha yüksekti. Ancak başarılı bir eradikasyon olarak değerlendirebilmek için gerekli olan %90 eşik değerine ulaşılamadı.

HP, 3-14 gün arasında değişen periyotlarda eş zamanlı veya ardışık alınan bir PPI ile birlikte iki veya üç farklı antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilen bir bakteridir. HP pozitif hastalara verilecek birinci basamak tedavi rejimini belirlerken bölgesel antibiyotik direnç verilerinin bulunmadığı durumda hastanın daha önce antibiyotik tedavisi alıp almadığı sorgulanmalıdır. Daha önce iki haftadan uzun süre makrolid tedavisi alan hastalarda verilen klaritromisin üçlü tedavisi ile tedavi başarısızlığı riski daha yüksek saptanmıştır (9). Klaritromisin direnci <%15 olan bölgelerde ve daha önce herhangi bir nedenle makrolid almamış olan hastalarda 14 gün boyunca PPI, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazolden oluşan klaritromisin üçlü tedavisi önerilmektedir. Daha önce makrolid tedavisi alan veya penisilin alerjisi olan hastalarda önerilen birinci basamak tedavi, 10-14 gün boyunca PPI, bizmut, tetrasiklin ve nitroimidazolden oluşan, bizmut dörtlü tedavi seçeneğidir (2). Klaritromisin üçlü tedavisinin aksine, bizmut dörtlü tedavinin etkinliği klaritromisin direncinden etkilenmez. Ayrıca, metronidazol direnci, bizmut dörtlü tedavinin etkinliği üzerinde negatif bir etkiye sahip olmasına rağmen, klaritromisin üçlü tedavisindeki klaritromisin direncindeki etkisi kadar değildir. Bu nedenle, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bilinen bölgelerde veya bir hasta daha önce herhangi bir nedenle makrolidlerle tedavi edilmişse, bizmut dörtlü tedavi, ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (10).

Önerilen diğer ilk basamak tedavi rejimleri 10-14 gün

boyunca PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazolden oluşan eş zamanlı tedavi, 5-7 gün boyunca bir PPI ve amoksisilin ve ardından 5-7 gün boyunca bir PPI, klaritromisin ve bir nitroimidazolden oluşan sıralı tedavi, 7 gün boyunca bir PPI ve amoksisilin, ardından 7 gün boyunca bir PPI, amoksisilin, klaritromisin ve bir nitroimidazolden oluşan hibrid tedavi, 10-14 gün boyunca PPI, levofloksasin ve amoksisilin içeren levofloksasin üçlü tedavisidir (9,11).

Çalışmalarda dünya üzerinde klaritromisin direncinin %20, metronidazol direncinin %40, kinolon direncinin %10 üzerinde olduğu bildirilmiştir. Klaritromisin direnci klaritromisin üçlü tedavinin başarısını yaklaşık %50 azaltır. Metronidazol direnci, üçlü tedavilerde eradikasyon oranlarını yaklaşık %25 azaltır, ancak dörtlü tedavilerde ve PPI'ların rejime dahil edilmeleriyle eradikasyon başarısını düşürme oranı daha azdır. Metronidazol dirençli suşların tedavisinde, metronidazol dozu ve süresinin artırılması eradikasyon oranı bakımından sonuçları iyileştirebilir (12). Klaritromisin direncinin >%20 üzerinde olduğu bölgelerde HP eradikasyon tedavisinde önerilen tedavi rejimlerinden birisi de ardışık tedavi rejimidir (13). HP'nin metronidazole artan direncinin de tedavi rejiminin etkinliğini azaltabileceği düşünülmektedir (14). 2007'de Vaira ve arkadaşları tarafından yapılan bin sekiz yüzden fazla hastayı kapsayan prospektif, kontrollü bir çalışmada ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %90, üçlü tedavi rejiminde %80 saptanmıştır (15).

2009'a kadar yapılan çalışmaların meta-analizleri ardışık tedavi verilen hastalarda eradikasyon oranının %90 üzerinde olduğunu göstermekteyken, daha yeni meta-analizlerde 10 günlük ardışık tedavinin 14 günlük üçlü terapiden, bizmut dörtlü terapiden ve eşlik eden bizmutun olmadığı dörtlü terapiden daha üstün olduğunu göstermiştir (16,17).

2015 yılında yapılan bir meta-analizde aynı dozda ve

aynı süre boyunca aynı ilaçları kullanarak ardışık ve eş zamanlı bismut olmayan dördütlü tedavi verilen 14 randomize kontrollü çalışma karşılaştırılmış ve eş zamanlı tedavi, ardışık tedaviden daha etkili bulunmuş (eradikasyon oranı,%85.7 ve %79.7). Klaritromisin ve metronidazol direnci yüksek olan bölgelerde verilen eş zamanlı ve ardışık tedavilerin eradikasyon oranı ile ilgili analizlerde eş zamanlı tedavi ile daha yüksek eradikasyon oranları bulunmuştur (18).

Klaritromisin üçlü terapisine alternatif olarak 2000 yılında beş gün boyunca bir PPI ile amoksisilin, ardından 5 gün boyunca bir PPI, klaritromisin ve bir nitroimidazol verilmesinden oluşan ardışık tedavi, geliştirildi. 13.532 hastayı içeren 46 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ardışık tedavi ile klaritromisin içeren üçlü tedavi karşılaştırılmış ve ardışık tedavi ile eradikasyon oranı %84,3 (% 95 CI, % 82.1-86.4) bulunmuş. Ardışık tedavi 7 günlük klaritromisin üçlü tedaviden daha üstünken (RR 1.21; % 95 CI, 1.17-1.25),10 günlük klaritromisin üçlü tedaviden sınırda bir üstünlüğü bulunmuş. Ancak ardışık tedavi, tedavi süresinin 14 güne ulaştığı klaritromisin bazlı üçlü tedavi ve bismut içeren dördütlü tedavi ile karşılaştırıldığında üstün bulunmamış (17).

Ardışık tedavinin etkinliği coğrafik varyasyon göstermektedir. İtalya'da yapılan çalışmalar yüksek eradikasyon oranı bildirmiş olsa da (19) altı Latin Amerika ülkesinden 1463 hastanın alındığı çok merkezli bir araştırmada 14 günlük klaritromisin üçlü tedavisinin 10 günlük ardışık tedaviden daha yüksek bir eradikasyon oranı sağladığı tespit edilmiş (%82,2 ve %76,5) (20). Bir metaanalizde klaritromisin direncinin yüksek olduğu durumlarda klaritromisin üçlü terapisine kıyasla ardışık tedavi kullanımının eradikasyon oranını iyileştirmedeki etkisinin kısıtlı kaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda, ardışık tedavi süresinin 14 güne uzatılmasıyla eradikasyon oranlarının iyileştirilebileceğini öneren ilk çalışmalardan biridir. Metaanalizde normalde ikinci basamak tedavi olarak kullanılan dördütlü tedavi rejimlerinin, özellikle yüksek ilaç direncine sahip bölgelerde geçerli olan birinci basamak seçenekleri arasında kabul edilmesi önerilmektedir. Metronidazol ve klaritromisin ile birlikte uygulanan dördütlü tedaviler, klaritromisin veya metronidazol direnci varlığında özellikle umut verici tedavilerdir (12).

2014 yılında sunulan bir derlemede, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da ardışık tedaviyi değerlendiren iki randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş. HP enfeksiyonu olan 134 hasta 10 günlük ardışık tedavi ve klaritromisin üçlü tedavisine randomize edilmiş. İki tedavi arasında eradikasyon oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiş (RR 0.95;% 95 CI 0.79-1.15) (21,22). Kanada'da yapılan çalışmada, 126 hasta, 10 günlük ardışık tedavi ve klaritromisin üçlü terapisine randomize edilmiş ve iki tedavi rejimi arasında anlamlı bir fark saptanmamış (RR 0.83, % 95 CI 0.62-1.06) (5).

Ardışık tedavi rejiminin başarı oranında farklılık ol-

masının nedeni, toplumlar arasında HP virülansında farklılıklar olması, antibiyotik kullanımına bağlı zaman içinde artan antibiyotik direnci, tedaviye uyumdaki değişikliklerdir. Dokuz randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde amoksisilin ve tetrasiklin içeren dördütlü tedavi rejimi kullanılmış ve eradikasyon oranları %78,1 saptanmıştır (23). Bu oran bizim çalışmamızdaki orandan daha yüksektir. HP'nin amoksisilin ve tetrasiklin direncinin daha düşük olması, tetrasiklinin HP'ye zayıf etkili olması ve amoksisilin ile tetrasiklin arasındaki antagonistik etki nedeni ile heterojen sonuçlarla karşılaşılıyor olabilir. Amoksisilin hücre duvar sentezini engelleyerek bakteriyel çoğalma periyodunda etki ederken, tetrasiklin sellüler protein sentezini engelleyerek, bakteriyel büyümeyi inhibe eder. Bu yüzden HP'nin amoksisilin ve tetrasikline yüksek duyarlılığına rağmen bu iki ajanın kombinasyonunda birbirine antagonistik etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu kombinasyonla verilen eradikasyon oranlarının birbirinden çok farklı olması buna bağlanmıştır (23). Tetrasiklinin gastrik biyoyararlanımı hakkında verilerin eksik olması bu iki antibiyotik arasındaki antagonistik etkinin açıklanmasını zorlaştırmaktadır (24).

HP eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesinin temel belirleyicileri, seçilen tedavi rejimi, hastanın yan etkileri olan çoklu ilaç rejimine uyumu ve HP suşunun uygulanan antibiyotiklerin kombinasyonuna duyarlılığıdır. Yapılan çalışmalar, tedaviyi yarım bırakma oranlarının günlük verilen ilaç sayısı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (25). Yan etki gelişme riski ve ciddiyeti aynı zamanda uyumu da etkilemektedir (26). Bundan dolayı, hastanın HP eradikasyon rejimine uyum olasılığını en üst düzeye çıkarmak için yararları ve zorlukları hakkında tam ve net bir tartışma yapılması önemlidir.

Tedaviye uyumun kötü olması ve antibiyotik direncinin yanında, eradikasyon oranının düşük olmasının bir başka nedeni sitokrom P2C19(CYP2C19) polimorfizmidir. PPI'lar HP eradikasyon rejimlerinin önemli bir bileşenidir. PPI, gastrik mukoza ve lümen içindeki antibiyotik etkisini artırıp, intragastrik asiditeyi azaltarak HP eradikasyon tedavisinde etkili olur. Hepatik sitokrom P450 sisteminin bir bileşeni olan CYP2C19 polimorfizmleri, PPI'lerin metabolize edilme hızını belirler. Güneydoğu Asya'daki çalışmalarda PPI içeren rejimlerin başarısı CYP2C19 varyantlarının kaybı ile ilişkilendirilmiştir. "Zayıf metabolizör" varyantları PPI'nin biyoyararlanımının artmasına, daha derin asit inhibisyonu ve artmış HP eradikasyon oranına neden olur (27).

Çalışmamızda iki grupta da eşik değer altında bir eradikasyon oranı saptanmıştır ve bunun nedeni antibiyotik direnci ile ilgili olabilir. Hastanemizde HP antibiyotik direnci bakılmadığı için direnç oranımızı bildiremiyoruz. HP eradikasyonunu belirleyen en önemli faktörlerin tedavi rejimi ve sigara içme durumu olduğu saptanmıştır. 2015 yılında Türkiye'de, Çalışkan ve arkadaşları tarafından antibiyotik direnç oranları değerlendirilmiş ve klaritromisin için %36,7, metronidazol için

%35,5 oranında direnç bildirmişlerdir (28). Çalışılan türlerin çoklu ilaç direnci %19,3'tür, Amerika ve Avrupa'daki direnç oranları ile karşılaştırıldığında bu oran daha yüksektir (28).

Tetrasiklin içeren ardışık tedavi rejimlerinde tedavi sürelerinin eradikasyon oranlarında farklılık yaratabileceğine yönelik yapılan subgrup analizinde, yedi gün tedavi verilenlerde eradikasyon oranı %67,4 on gün tedavi verilenlerde %84,6 ondört gün tedavi verilenlerde %82,3 olarak saptanmıştır (29). Yapılan diğer çalışmalarda, yedi günlük amoksisilin ve tetrasiklin içeren tedavinin on ve on dört günlük tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir eradikasyon oranı saptanamamıştır (30). 2000'den fazla hastayı içeren bir meta analizde, 10 gün verilen ardışık tedavinin etkinliği (% 81,3, % 95 CI,% 74,9-87) ile 5-10 günlük eş zamanlı tedavi (81,7%, 95% CI, 76,1-86,7%) arasında bir fark bulunmamıştır (18). Kılavuzlarda ilk basamak tedavi rejiminin 14 gün olması önerilmektedir (2).

Eradikasyon başarısızlığının nedenini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, sigara içimi, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü gibi faktörlerin eradikasyon başarısızlığına neden olabileceği ileri sürülmüştür (31,32). Sigara kullanımı ve eradikasyon oranlarının karşılaştırıldığı çalışmadaki sonuçlar, çalışmamızla uyumlu olarak sigara kullananlarda eradikasyon oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu yönündedir. Cinsiyet ise HP eradikasyonunda belirleyici bir faktör olarak bulunmamıştır (33). Kore'de yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin tedavi başarısızlığı ile ilgili olduğu, ayrıca sigara içiminin gastrik kan akımını, mukus sekresyonunu azaltarak gastrik mukozaya antibiyotik ulaşmasını azalttığı ve buna bağlı olarak tedavi başarısızlığını arttırdığı öne sürülmüştür. Sigara bağımlılığının kendisi de zayıf tedavi uyumu için bir gösterge olarak sayılabilmektedir (34,35).

Ardışık tedavi klasik üçlü tedavilerin üzerinde etkinliği gösterilen bir konu olmasına rağmen tedavi rejiminin ortasında ikili tedaviden üçlü tedaviye geçerken uyumun az olabmesinden kaynaklı karışık bir tedavi rejimidir (36). Eradikasyon oranımızın düşük olmasının bir başka nedeni tedavinin karmaşık ve tedavi uyumunun az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

HP enfeksiyonu olan hastalarda probiyotik kullanımının olduğu on klinik çalışmanın alındığı bir meta-analiz, probiyotik takviyesi ile kür oranlarının arttığını göstermiştir. Probiyotikler ayrıca yan etkilerin insidansını da azaltmıştır. Çalışmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin HP üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu probiyotik türler, eradikasyon tedavilerinin yan etkilerini azaltmaya ve tedavi uyumunu iyileştirmeye yardımcı olabilir (37,38).

İki antimikrobiyal ve PPI tedavisinden oluşan klaritromisin üçlü tedavi rejimi ile eradikasyon oranının düşük olması, ilk basamak tedavi olarak seçilmemesine neden olmuştur. Mevcut verilere dayanarak HP

enfekte kişilere, 14 günlük bizmut içeren dörtlü tedavi, bizmut içermeyen 14 günlük eş zamanlı tedavi ve bizmut içermeyen ardışık tedavinin ilk basamak tedavi olarak verilmesi önerilmektedir (8). Ardışık tedavi ile yapılan çalışmalarda 14 günlük klaritromisin üçlü terapisine alternatif olabileceği görünmektedir. Ardışık tedavi süresini 14 güne çıkarmak, eradikasyon oranını iyileştirebilir denilse de eradikasyon oranımız %90 altında kalmıştır. Eradikasyon oranının düşük olması ve ardışık tedavinin karmaşık uygulama biçimi nedeni ile ilk tedavi seçeneği olmaktan uzaklaşmaktadır. Çalışmamızda da ikinci ardışık tedavi rejimine tetrasiklin eklenmesi eradikasyon oranını arttırmış gibi görünüyor, ancak tetrasiklin içeren ardışık tedavi rejiminin etkinliğini doğrulamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1.)Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2014;19:s1:1- 5.
- 2.)Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):212-239. doi:10.1038/ajg.2016.563. Epub 2017 Jan 10.
- 3.)Calvet X, Ramirez Lázaro MJ, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis and epidemiology of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2013; 18 Suppl 1: 5-11 [PMID: 24011238 DOI: 10.1111/hel.12071]
- 4.)Stasi R, Sarpatwari A, Segal J Betal. Effects of eradication of helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009 ; 113:1231-40.
- 5.)Li BZ, Threapleton DE, Wang JY et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis . *BMJ* 2015;351:h4052.
- 6.)Schulz C, Schutte K, Malfertheiner P. Does H. Pylori eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review . *J Clin Gastroenterol* 2014 ; 48 : 491 - 9.
- 7.)Chen Y-I, Fallone CA. A 14-day course of triple therapy is superior to a 10-day course for the eradication of helicobacter pylori: A Canadian study conducted in a "real world" setting. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:e7-e10.
- 8.)Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV. et al. The Toronto Consensus for the Treatment of helicobacter pylori infection in adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006. Epub 2016 Apr 19.
- 9.)Lim SG, Park RW, Shin SJ et al. The relationship between the failure to eradicate helicobacter pylori and previous antibiotics use. *Dig Liver Dis* 2016;48:385 - 390 .
- 10.)Venerito M1, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013;88:33 -45.
- 11.)Lee SW, Kim HJ, Kim JG. Treatment of helicobacter pylori infection in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1001-9
- 12.)Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for helicobacter pylori . *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26:343 - 357.
- 13.)Smith SM, O'Morain C, Mc Namara D. Antimicrobial susceptibility testing for helicobacter pylori in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:9912 - 9921.
- 14.)Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial

- resistance? *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 28;25(16):1907-1912.
- 15.)Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus Standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556–63.
- 16.)Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Mégraud F, O'Morain CA Sequential therapy for helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313–325.
- 17.)Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *Bmj* 2013;347:f4587
- 18.)McNicholl AG, Pena AS, Gisbert JP. Ensuring the highest eradication rates in *H. pylori*: the case of non-bismuth quadruple concomitant therapy. *Eur J Intern Med.* 2016 Sep;33:1-2
- 19.)Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 3069 – 79 , quiz 1080 .
- 20.)Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011;378:507–514 .
- 21.)Van Zanten SV, Aplin L, Chang H-J et al. Su1198 Community H. Pylori Project Treatment Trial results from the Canadian Arctic .*Gastroenterology* 2014 ; 146 : S-400 .
- 22.)Coss E, Genta RM, Dunbar KB, Park C, Rogers NS, Cryer BL. Sequential therapy is not better at eradication of primary helicobacter pylori infection when compared to standard triple therapy in the United States-a prospective, randomized evaluation in a United States population. *Gastroenterology* 2014;146:S-399
- 23.)Lv ZF, Wang FC, Zheng HL, et al. Meta-analysis: is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? *World J Gastroenterol.* 2015;21:2522 – 33
- 24.)Perri F, Festa V, Merla A, Quitadamo M, Clemente R, Andriulli A. Amoxicillin/tetracycline combinations are inadequate as alternative therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2002;7:99–104.
- 25.)Buring SM, Winner LH, Hatton RC, Doering PL. Discontinuation rates of *Helicobacter pylori* treatment regimens: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 1999;19:324 – 332 .
- 26.)Lee M, Kemp JA, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye FA. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:2312 – 6.
- 27.)Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoSOne* 2013 ; 8 : e62162 .
- 28.)Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y. ve ark. Antimicrobial resistance of helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015;48:278-84
- 29.)Lee JY, Kim N, Park KS. et al. Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of helicobacter pylori: a prospective, multi-center, randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16: 79
- 30.)Chung JW, Lee JH, Jung HY, et al. Second-line helicobacter pylori eradication: a randomized comparison of 1-week or 2-week bismuth-containing quadruple therapy. *Helicobacter* 2011; 16: 289-294 [PMID: 21762268
- 31.)Horikawa C, Kodama S, Fujihara K et al. High risk of failing eradication of helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 106 : 81 – 7 .
- 32.)Byun YH, Jo YJ, Kim SC, et al. Clinical factors that predicts successful eradication of helicobacter pylori. *Korean J Gastroenterol.* 2006;48:172– 9.
- 33.)Cho DK, Park SY, Kee WJ, et al. The trend of eradication rate of helicobacter pylori infection and clinical factors that affect the eradication of first-line therapy. *Korean J Gastroenterol.* 2010;55:368– 75
- 34.)Kim SE, Park MI, Park SJ, et al. Trends in helicobacter pylori eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy. *Korean J Intern Med.* 20 15;30:801–7
- 35.)Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med.* 2006;119:217–24.
- 36.)McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2 014;63:244–9.
- 37.)Wang ZH, Gao QY, Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium –containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25–32.
- 38.)Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21:4345–57.

TİBİA PLATO KIRIKLARINDA SCHATZKER VE AO / OTA SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİNE GÖRE ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ASİSTAN VE UZMAN HEKİMLER ARASINDAKİ GÜVENİRLİK ANALİZİ

RELIABILITY ANALYSIS OF SCHATZKER AND AO / OTA CLASSIFICATION SYSTEMS FOR TIBIA PLATEAU FRACTURES BETWEEN RESIDENTS AND SPECIALIST PHYSICIANS OF ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY

Mehmet YÜCENS¹, Ahmet Nadir AYDEMİR¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :145-148

Geliş Tarihi / Submitted : Aralık 2018 / December 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmadaki amacımız Schatzker ve AO / OTA sınıflamalarının Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları ve asistanları arasındaki güvenilirliği incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya altısı Ortopedi ve Travmatoloji asistanı, altısı ise Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı olmak üzere oniki gözlemci katıldı. Gözlemcilerden elektronik posta yoluyla gönderilen 60 tibia plato kırığı olan hastanın anteroposterior ve lateral radyografilerinin bulunduğu standart formları Schatzker ve AO / OTA sınıflandırma sistemlerine göre sınıflamaları istendi. Bulgular: Bu çalışmada Schatzker ve AO / OTA sınıflandırmalarına göre yapılan gözlemciler arası uyumda sadece Schatzker sınıflaması uzman hekimler tarafından değerlendirildiğinde gözlemciler arası uyumun orta düzeyde olduğu görülmüştür. AO / OTA sınıflamasının uzman hekimler arası, asistan hekimler arası ve tüm hekimler arasında uyumunun düşük düzeyde kaldığı görülmüştür.

SONUÇ: Schatzker sınıflandırma sistemi AO / OTA sınıflandırma sistemi ile karşılaştırıldığında gözlemciler arası uyumunun daha yüksek olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tibia plato kırıkları, AO / OTA sınıflaması, Schatzker sınıflaması, gözlemciler arası uyum

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to investigate the reliability of the Schatzker and AO / OTA classifications between Orthopedics and Traumatology specialists and residents.

MATERIAL AND METHODS: Twelve observers, six of them Orthopedics and Traumatology residents, six of them Orthopedics and Traumatology specialist were participated to the study. 60 tibial plateau fractures radiographs were sent via e-mail to the observers. They were asked to classify anteroposterior and lateral radiographs according to Schatzker and AO / OTA classification systems.

RESULTS: In this study according to Schatzker and AO / OTA classifications reliability, only the Schatzker classification was observed to be moderate among the Orthopedics and Traumatology specialist. The AO / OTA classification was found to be fair reliability among the specialist physicians, residents and all physicians.

CONCLUSION: Schatzker classification system compared with the AO / OTA classification system, it is observed that the interobserver consistency is higher.

Key Words: Tibial plateau fractures, AO / OTA classification system, Schatzker classification system, Interobserver reliability

GİRİŞ

Tibia platosu, insan vücudundaki ağırlık taşıyan en büyük yüzeye sahip ve kinematik olarak karmaşık bir eklem yüzeyidir (1). Tibia plato kırıkları, artiküler kayma ve çökmeye neden olan aksiyel bir yüklem kuvveti ile mekanik aks uyumsuzluğuna yol açan koronal düzlem (varus / valgus) momenti sonucu oluşur (2). Tibia plato kırıklarının yıllık insidansı 100.000'de 10,3'dür ve bunların% 90'ından fazlası cerrahi gerektiren kırıklardır (3). İyi bir sonuç için kırığın anatomik redükte edilip fikse edilmesi gerekir (3). Bunun için de cerrahın lokal anatomiye, kırık şeklini, kırığın ve kırık fiksasyonunun biyomekaniğini

iyi anlaması gerekmektedir (4). Tibia plato kırıkları için çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. Bunlardan en sık kullanılanları Schatzker ve AO / OTA sınıflamalarıdır (5)(6). Ayrıca Luo, Hohl ve Moore, modifiye Duparc sınıflandırma sistemleri de kullanılabilmektedir (7) (8). Daha önce tibia plato kırıklarının gözlemciler arası ve gözlemciler içi uyumu çalışılmıştır. Ancak bu sınıflama sistemlerinin Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları ve asistanları arasındaki güvenilirlik ve uyumu incelenmemiştir. Bu çalışmadaki amacımız Schatzker ve AO / OTA sınıflamalarının Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları ve asistanları arasındaki güvenilirliğini incelemektir.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet YÜCENS

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Gsm: +90 533 767 75 06 E-Posta: alyucens@yahoo.com

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada tibia plato kırıklarının sınıflamak amacıyla Schatzker ve AO / OTA sınıflamaları kullanılmıştır. Schatzker sınıflandırması tibial plato kırıklarının altı gruba ayırır. AO / OTA sınıflandırması ise proksimal tibia kırıklarının A, B ve C tiplerine ayırır. Üç tipin her biri, 1-3 olarak tanımlanan üç alt gruba ayırılır.

Bu çalışmada hastanemize 2014-2018 yılları arasında 4 yıllık bir süre içinde başvuran 60 tibia plato kırığı olan hastanın anteroposterior (AP) ve lateral radyografileri kullanıldı. İnternet üzerinden standart formlar oluşturuldu. Formlar 60 sorudan oluşmaktaydı ve her soruda farklı bir hastanın AP ve lateral grafileri mevcuttu. Formların giriş bölümünde Schatzker ve AO / OTA sınıflandırmalarının bir şeması ve yazılı bir açıklaması verildi. Çalışmaya oniki gözlemci katıldı ve bunların altısı Ortopedi ve Travmatoloji asistanı, altısı ise Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı idi. Formlar çalışmaya katılan gözlemcilerin kişisel elektronik posta adreslerine gönderildi. Katılımcılara hastaların demografik verileriyle, tedavi yöntemleriyle ve sonuçlarıyla ilgili herhangi bir klinik bilgi verilmedi. Gözlemciler arası uyumu belirlemek için, oniki gözlemcinin her biri kendilerine elektronik posta yoluyla gelen 60 tibia plato kırığının AP ve lateral radyografilerini içeren bu formları Schatzker ve AO / OTA sınıflandırmalarına göre bağımsız olarak değerlendirmiş ve sınıflandırmışlardır. Çalışmadaki tüm katılımcılar hem Schatzker hem de AO / OTA sınıflandırma sistemlerini bilmekteydiler. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Hekimler arası uyum düzeylerinin belirlenmesinde Kappa katsayısı kullanıldı (9). Hekimler arası uyum düzeylerinin belirlenmesinde Gwet's AC kullanıldı (10). İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi (Tablo 1).

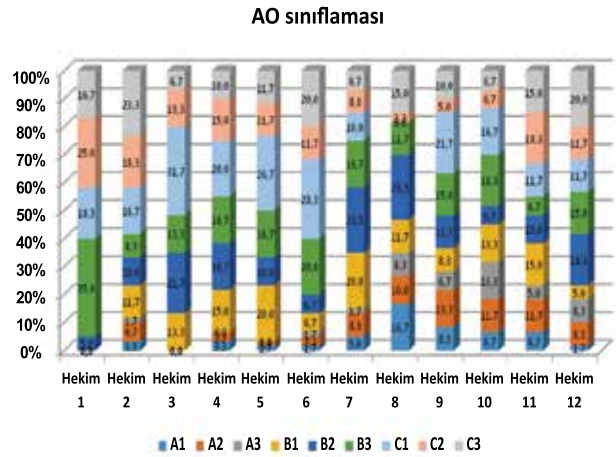
Tablo 1. K Değerlerinin yorumlanması

κ	Yorum
< 0	Hiç uyuşma olmaması
0.00 — 0.20	Önemsiz uyuşma olması (poor)
0.21 — 0.40	Düşük düzeyde uyuşma olması (fair)
0.41 — 0.60	Orta derecede uyuşma olması (moderate)
0.61 — 0.80	Önemli derecede uyuşma olması (good)
0.81 — 1.00	Neredeyse mükemmel uyuşma olması (very good)

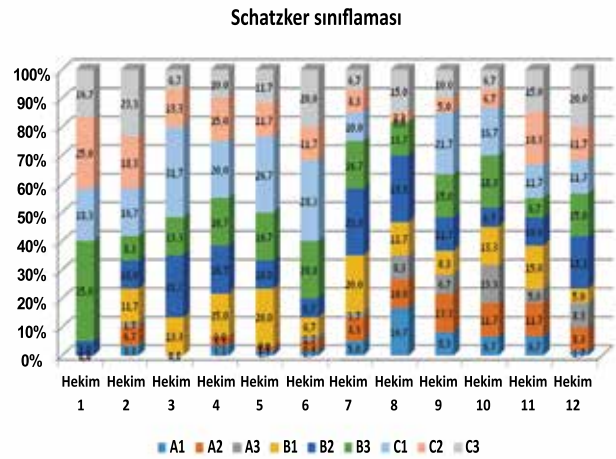
BULGULAR

Bu çalışmada 12 hekim (altı Ortopedi ve Travmatoloji uzman hekim ve altı Ortopedi ve Travmatoloji asistan heki-

mi) 60 tibia proksimal grafisini AO ve Schatzker sınıflandırma sistemlerine göre değerlendirmişlerdir. Hekimlerin verdiği yanıtlar Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Hekimlerin AO/OTA sınıflamasına göre verdiği cevapların dağılımı



Şekil 2: Hekimlerin Schatzker sınıflamasına göre verdiği cevapların dağılımı

Uzman hekimlerin AO sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.355 (0.276, 0.435), Gwet's AC: 0.394 (0.319, 0.470)] $p < 0.001$. Asistan hekimlerin AO sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.203 (0.129, 0.276), Gwet's AC: 0.206 (0.131, 0.281), $p < 0.001$]. Tüm hekimlerin AO sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.238 (0.183, 0.293), Gwet's AC: 0.255 (0.201, 0.309), $p < 0.001$] (Tablo 2).

Tablo 2. AO/OTA sınıflamasına hekimler arası uyum düzeyleri

	Kappa	p	Gwet's AC	p
Uzman	0.355 (0.276, 0.435)	<0.001**	0.394 (0.319, 0.470)	<0.001**
Asistan	0.203 (0.129, 0.276)	<0.001**	0.206 (0.131, 0.281)	<0.001**
Tümü	0.238 (0.183, 0.293)	<0.001**	0.255 (0.201, 0.309)	<0.001**

Tablo 3. Schatzker sınıflamasına hekimler arası uyum düzeyleri

	Kappa	p	Gwet's AC	p
Uzman	0.482 (0.386, 0.577)	<0.001**	0.498 (0.401, 0.594)	<0.001**
Asistan	0.286 (0.219, 0.353)	<0.001**	0.297 (0.222, 0.372)	<0.001**
Tümü	0.369 (0.306, 0.433)	<0.001**	0.378 (0.306, 0.449)	<0.001**

Uzman hekimlerin Schatzker sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının orta düzeyinde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.482 (0.386, 0.577), Gwet's AC: 0.498 (0.401, 0.594), p<0.001]. Asistan hekimlerin Schatzker sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.286 (0.219, 0.353), Gwet's AC: 0.297 (0.222, 0.372), p<0.001]. Tüm hekimlerin Schatzker sınıflamasına göre grafi değerlendirme uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır [Kappa: 0.369 (0.306, 0.433), Gwet's AC: 0.378 (0.306, 0.449), p<0.001] (**Tablo 3**).

TARTIŞMA

Bu çalışma Schatzker ve AO / OTA sınıflandırma sistemlerinin Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları ve asistanları arasındaki güvenirliliğini araştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışmada Schatzker ve AO / OTA sınıflandırmalarına göre yapılan gözlemciler arası uyumda sadece Schatzker sınıflandırmasının uzman hekimler tarafından değerlendirildiğinde gözlemciler arası uyumun orta düzeyde olduğu görülmüştür. AO / OTA sınıflamasının uzman hekimler arası, asistan hekimler arası ve tüm hekimler arasında uyumunun düşük düzeyde kaldığı görülmüştür.

Ortopedik travmada yararlı bir sınıflandırma sistemi kırık tipini güvenilir bir şekilde sınıflandırmalı, klinik uygulamada iletişimi kolaylaştırmalı, preoperatif planlamayı yönlendirmeli ve çalışmalar arasında sonuçları karşılaştırmaya olanak sağlamalıdır. Güvenirlik, yeni bir sınıflamanın onaylanmasında önemli bir rol oynar. Tibia plato kırıklarının mevcut sınıflandırmaları arasında birçok karşılaştırma yapılmıştır.

Charalambous ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tibia plato kırıkları için Schatzker veya AO / OTA sınıflandırma sistemleri kullanıldığında hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası güvenirlilik için korelasyon (κ) değerleri düşük bulunmuş. Charalambous ve arkadaşlarının çalışmasında gözlemciler arası güvenirlilik için K değeri Schatzker sınıflaması için 0.41 AO / OTA sınıflaması için 0.43 olarak bulunmuş (11). Walton ve arkadaşlarını yapmış olduğu çalışmada toplamda bakıldığında AO sınıflandırmasında gözlemciler arası güvenirlilik için ortalama kappa katsayısı 0.41 Schatzker sınıflandırmasında kappa katsayısı 0,38 olarak bulunmuştur (12). Mellema ve arkadaşları tibia plato kırıklarını sınıflaması için Schatzker ve Luo sınıflandırmalarını karşılaştırmışlar ve Schatzker sınıflandırmasının Luo sınıflamasına göre gözlemciler arası güvenirliliğinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ancak ancak iki sınıflandırma sisteminin de gözlemciler arası güvenirliliği

orta düzeyde bulmuşlardır (13). Zhu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Schatzker sınıflandırma sistemi ile ilgili gözlemciler arası güvenirlilik için ortalama kappa değerleri, "orta düzeyde anlaşmayı" temsil eden 0,57 AO / OTA sınıflandırma sistemi ile ilgili gözlemciler arası güvenirlilik için ortalama kappa değerleri, "önemli bir anlaşmayı" temsil eden 0.62 olarak bulunmuş (14). Gicquel ve arkadaşları Schatzker, AO / OTA ve modifiye Duparc sınıflandırma sistemini karşılaştırmışlar ve x raye göre gözlemciler arası güvenirlilik κ katsayısı Schatzker sınıflaması için 0.4, AO / OTA sınıflaması için 0.35 ve modifiye Duparc sınıflaması için 0.36 olarak bulunmuş ve Schatzker sınıflaması için orta, AO / OTA ve modifiye Duparc sınıflaması için gözlemciler arası güvenirlilik orta bulunmuştur (15). Taşkesen ve arkadaşları Schatzker, AO / OTA, Hohl ve Moore, Luo ve modifiye Duparc sınıflama sistemlerini karşılaştırmışlar ve Schatzker sınıflandırması için gözlemcilerin aralarındaki güvenirlilik XR için orta düzeyde ($\kappa=0.51$), AO/OTA sınıflandırması kullanıldığında gözlemcilerin aralarındaki güvenirlilik orta düzeyde ($\kappa=0.43$) Hohl ve Moore sınıflandırmasında yine gözlemcilerin aralarındaki güvenirlilik orta düzeyde ($\kappa=0.45$) revize edilmiş Duparc sınıflandırması gözlemciler arasında vasat ($\kappa=0.27$) güvenirlilik göstermiş (16). Millan-Billi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gözlemciler arası korelasyon, Modifiye Duparc sınıflandırmalarında düşük AO, Schatzker ve Luo sınıflamalarında ise anlamlı olarak daha iyi bulunmuş (17). Rondanelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gözlemciler arası uyumda dört kolon sınıflandırma en yüksek yüzdelik dağılımı (% 79) sağlamış, bunu Schatzker (% 71), AO (% 59) ve Duparc (% 58) sistemleri izlemiştir (18).

Sonuç olarak bu çalışmada Schatzker sınıflandırma sistemi AO / OTA sınıflandırma sistemi ile karşılaştırıldığında gözlemciler arası uyumunun daha yüksek olduğu görülmektedir. Sadece uzman hekimler arasında yapılan güvenirlilik analizlerinin, asistan hekimlerle yapılan göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.)Salduz A, Birisik F, Polat G, Bekler B, Bozdog E, Kilicoglu O. The effect of screw thread length on initial stability of Schatzker type 1 tibial plateau fracture fixation: a biomechanical study. J Orthop Surg Res [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2018 Nov 21];11(1):146. Available from: <http://jorsonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-016-0484-9>
- 2.)Mthethwa J, Chikate A. A review of the management of tibial plateau fractures. Musculoskelet Surg. 2018;102(2):119-27.
- 3.)Taskeşen A, Demirkale I, Okkaoğlu MC, Özdemir M, Bilgili MG, Altay M, et al. The pivotal role of the coronal fracture line for a new three-dimensional CT-based fracture classification of bicondylar

- proximal tibial fractures. *Int Orthop* [Internet]. 2017;41(6):944–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2017.06.019>
- 4.) Papagelopoulos PJ, Partsinevelos AA, Themistocleous GS, Mavrogenis AF, Korres DS, Soucacos PN. Complications after tibia plateau fracture surgery. *Injury* [Internet]. 2006 Jun [cited 2018 Nov 21];37(6):475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118010>
- 5.) Schatzker J, McBroom R, Bruce D. The tibial plateau fracture. The Toronto experience 1968-1975. *Clin Orthop Relat Res*. 1979.
- 6.) Müller ME, Nazarian S KP. Müller AO Classification of Fractures—Long Bones. AO Found. 1987;
- 7.) Limb D. Fractures in adults (Rockwood and Green's). *Curr Orthop*. 1998;
- 8.) Luo C-F, Sun H, Zhang B, Zeng B-F. Three-column fixation for complex tibial plateau fractures. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Nov 27];24(11):683–92. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005131-201011000-00005>
- 9.) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 Mar [cited 2018 Dec 3];33(1):159–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
- 10.) Gwet KL. Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol*. 2008;61(1):29–48.
- 11.) Charalambous CP, Tryfonidis M, Alvi F, Moran M, Fang C, Samarji R, et al. Inter- and intra-observer variation of the Schatzker and AO/OTA classifications of tibial plateau fractures and a proposal of a new classification system. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Nov 21];89(4):400–4. Available from: <http://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588407X187667>
- 12.) Harish S, Roberts C, Blundell C, Walton NP. AO or Schatzker? How reliable is classification of tibial plateau fractures? *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2018 Nov 27];123(8):396–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00402-003-0573-1>
- 13.) Mellema JJ, Doornberg JN, Molenaars RJ, Ring D, Kloen P, Babis GC, et al. Interobserver reliability of the Schatzker and Luo classification systems for tibial plateau fractures. *Injury*. 2016;47(4):944–9.
- 14.) Zhu Y, Hu C-F, Yang G, Cheng D, Luo C-F. Inter-observer reliability assessment of the Schatzker, AO/OTA and three-column classification of tibial plateau fractures. *J Trauma Manag Outcomes* [Internet]. 2013 Dec 11 [cited 2018 Nov 21];7(1):7. Available from: <http://traumamanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-2897-7-7>
- 15.) Gicquel T, Najihi N, Vendeuvre T, Teyssedou S, Gayet L-E, Hutten D. Tibial plateau fractures: Reproducibility of three classifications (Schatzker, AO, Duparc) and a revised Duparc classification. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 27];99:805–16. Available from: www.sciencedirect.com
- 16.) Taskışen A, Demirkale I, Okkaoglu MC, Özdemir M, Bilgili MG, Altay M. Intraobserver and interobserver reliability assessment of tibial plateau fracture classification systems. *Eklemler Hast ve Cerrahisi*. 2017;28(3):177–81.
- 17.) Millán-Billi A, Gómez-Masdeu M, Ramírez-Bermejo E, Ibañez M, Gelber PE. What is the most reproducible classification system to assess tibial plateau fractures? *Int Orthop*. 2017;41(6):1251–6.
- 18.) Martínez-Rondanelli A, Escobar-González SS, Henao-Alzate A, Martínez-Cano JP. Reliability of a four-column classification for tibial plateau fractures. *Int Orthop*. 2017;41(9):1881–6.

ROMA 4 KRİTERLERİNE GÖRE İRRİTABLE BAĞIRSAK SENDROMU SUBTİPİNİN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

CORRELATION OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME SUBTYPE BASED ON THE ROME IV CRITERIA WITH BODY MASS INDEX

Çağrı AKALIN

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ordu, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :149-152

Geliş Tarihi / Submitted : Şubat 2019 / February 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2019 / March 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: Irritable bowel syndrome (IBS) is a disorder that is common in the community and deteriorates the quality of life. The Rome IV criteria are the current diagnostic method for the diagnosis of IBS. The aim of this study was to investigate the correlation between the subtype of IBS patients diagnosed based on the Rome IV criteria and body mass index (BMI).

MATERIAL AND METHOD: The age, sex, IBS subtype (predominant diarrhea, predominant constipation, mixed bowel habits and unclassified) and BMI (kg/m²) of the patients presented to the general surgery outpatient clinic of Ordu University Training and Research Hospital between June 1, 2017 - January 1, 2018 and diagnosed with IBS based on the Rome IV criteria were retrospectively analyzed.

RESULTS: The mean age of 452 patients with IBS was 35.19±10.16 years (min 18-max 68 years). The BMI values were found as follows: 8 (1.8%) patients had a BMI value of <18.5 kg/m², 100 (22.1%) patients had a BMI value of 18.5-24.9 kg/m², 134 (29.6%) patients had a BMI value of 25-29.9 kg/m², 210 (46.5%) patients had a BMI value of ≥30 kg/m². It was found that among the patients, 78 (17.3%) had predominant diarrhea, 214 (47.3%) had predominant constipation, 125 (27.7%) had mixed bowel habits, and 35 (7.7%) were unclassified. In the study, there was no statistically significant difference between IBS subtype and BMI (p>0.05).

CONCLUSION: In our study, there was no statistically significant correlation between IBS subtype and BMI. We are of the opinion that our study will shed light on the future studies with larger population.

Keywords: Rome IV criteria, irritable bowel syndrome, body mass index

ÖZET

AMAÇ: İrritable bağırsak sendromu (İBS) toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır. Roma IV kriterleri İBS tanısı için kullanılan güncel tanı metodudur. Çalışmada Roma IV kriterlerine göre tanı konulan İBS'li hastaların subtipi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1 Haziran 2017-1 Ocak 2018 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi polikliniğine başvurup Roma 4 kriterlerine göre İBS tanısı koyulan hastalar yaş, cinsiyet, İBS subtipi (diyare ağırlıklı, kabızlık ağırlıklı, kompleks ve sınıflandırılmayan) ile VKİ(kg/m²) retrospektif olarak analiz edildi.

BULGULAR: İBS'li 452 hastanın yaş ortalaması 35,19±10,16 (min 18-max 68) olarak saptandı. Hastaların VKİ değerleri; 8'inde (%1,8) <18,5 kg/m², 100'ünde (%22,1) 18,5-24,9 kg/m², 134'ünde (%29,6) 25-29,9 kg/m², 210'unda (%46,5) ≥30 kg/m² olarak saptandı. Hastaların 78'i (%17,3) diyare ağırlıklı, 214'ü (%47,3) kabızlık ağırlıklı, 125'i karışık ağırlıklı (%27,7) ve 35'i (%7,7) sınıflandırılmayan olarak saptandı. Çalışmada İBS subtipi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

SONUÇ: Çalışmamızda, İBS subtipi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın gelecekte yapılacak olan daha geniş popülasyonlu çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Roma IV kriterleri, irritable bağırsak sendromu, vücut kitle indeksi

INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS) is a condition characterized by abdominal pain, bloating and changes in bowel movements (1). In the etiology, psychosocial factors, intestinal microbiota, diet, genetic and inflammatory factors have been implicated (2-4). As there is no laboratory or structural marker to make the diagnosis of IBS, it is

diagnosed by examining the symptoms well and excluding the organic factors (5). The Rome IV criteria have been defined for the diagnosis of IBS. According to the Rome IV criteria, "the onset of symptoms 6 months before the diagnosis and presence of 2 or more below-listed factors in the last 3 months along with recurrent abdominal pain once a week on average establish the diagnosis of IBS in

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Çağrı AKALIN

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bucak Mah., Nefs-i Bucak Cad. 52200, Ordu, Türkiye

Tel: +90 452 225 01 86 Gsm:+90 505 944 33 26 E-posta: dr.cagriakalin@gmail.com

the patient: a-Related to defecation (relief with defecation) b-Associated with a change in stool frequency c-Associated with a change in stool form or appearance” (6). IBS is divided into four groups as “IBS with predominant diarrhea, predominant constipation, mixed bowel habits and unclassified” (IBS-D, IBS-C, IBS-M, and IBS-U, respectively) according to the Bristol stool chart scores within the Rome IV diagnostic criteria (6).

Epidemiological studies have shown that being overweight and obesity (a body mass index (BMI) of ≥ 30 kg/m²) are increasing worldwide (7). In some studies, low weight (a BMI of < 18.5 kg/m²) and obesity have been shown to be associated with more than one gastrointestinal symptoms (8,9). In the light of these studies, studies to reveal the correlation between BMI and IBS have come up with regard to clarifying the etiology of IBS (10,11).

The aim of this study was to investigate the correlation between the subtypes of IBS patients diagnosed based on the Rome IV criteria and body mass index.

MATERIAL AND METHOD

The retrospective study included patients admitted to the general surgery outpatient clinic of Ordu University Training and Research Hospital between June 1, 2017- 1 January, 2018 and diagnosed with IBS based on the Rome IV criteria. The patients were retrospectively analyzed in terms of age, gender, IBS subtype (diarrhea-weighted, constipation-weighted, mixed bowel habits and unclassified) and BMI. Before the patients were diagnosed with IBS, laboratory examinations, imaging methods and colonoscopy were performed to exclude organic factors. Patients under 18 years of age, patients who are on drug therapy that may affect bowel movements (calcium channel blockers, antihistamines, antipsychotics), patients with diseases that may affect bowel movements (diabetes mellitus, multiple sclerosis, hypothyroidism, hyperthyroidism, Parkinson's disease, schizophrenia, inflammatory bowel disease, malignancy) were not included in the study. Our hospital's data processing system data and patients files were used for the analysis. Written informed consent was obtained from the patients for endoscopic procedure.

The patients were diagnosed with IBS based on the Rome IV criteria and divided into subtypes using the Bristol stool chart.

BMI was calculated by dividing the body weight (kg) of the patients by their height squared (m²). According to the World Health Organization (WHO) classification, they were categorized as underweight (< 18.5 kg/m²), normal weight (18.5-24.9 kg/m²), overweight (25-29.9 kg/m²), obese (≥ 30 kg/m²).

In our study, the descriptive statistics for continuous variables were expressed as mean, standard deviation, minimum and maximum values, while the categorical variables were expressed as number and percentage. The Mann-Whitney U test was performed for continuous variables. The chi-square test was used to determine the correlation between the categorical variables. In calculations, the statistical significance level was set to 5% ($p=0.05$) and the SPSS (IBM SPSS for Windows, V.24) statistical package software was used for calculations.

Ethical approval for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Ordu University, Faculty of Medicine.

RESULTS

In the study, there was a total of 452 patients, of whom 333 (73.7%) were female and 119 (26.3%) were male. The mean age of the patients was 35.19 ± 10.16 years (min 18-max 68 years). The mean age of the females was 38.11 ± 10.07 years and the mean age of the males was 38.43 ± 10.46 years. There was no statistically significant difference in terms of gender distribution and mean age of the patients ($p > 0.05$). When the IBS subtypes of the patients were evaluated, it was found that 78 (17.3%) had predominant diarrhea, 214 (47.3%) had predominant constipation, 125 (27.7%) had mixed bowel habits, and 35 (7.7%) were unclassified. The BMI of the patients were found as follows: 8 (1.8%) patients had a BMI of < 18.5 kg/m², 100 (22.1%) patients had a BMI of 18.5 -24.9 kg/m², 134 (29.6%) patients had a BMI of 25-29.9 kg/m², 210 (46.5%) patients had a BMI of ≥ 30 kg/m².

There was no significant difference in the genders and BMI values of the patients ($p=0.25$). The information on the gender and IBS subtypes of the patients is shown in **Table 1**.

The mean BMI of the patients was 28.94 ± 4.94 . The mean BMI was found as 29.09 ± 4.89 in female patients and

Table 1 Gender and IBS subtype data of the patients

Variables	IBS-D (%)	IBS-C (%)	IBS-M (%)	IBS-U (%)	n	P value
Gender						
Female	56 (71.8%)	162 (75.7%)	94 (75.2%)	21 (60%)	333	0.25*
Withinfemale	(16.8%)	(48.6%)	(28.2%)	(6.3%)		
Male	22 (28.2%)	52 (24.3%)	31 (24.8%)	14 (40%)	119	
Withinmale	(18.5%)	(43.7%)	(26.1%)	(11.8%)		
Total	78	214	125	35	452	

*The Chi-Square test was used.

Table 2 IBS subtypes and BMI information of the patients

Variables	IBS-D (%)	IBS-C (%)	IBS-M (%)	IBS-U (%)	P value
<18.5 kg/m ²	1 (12.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0.99*
18.5-24.9 kg/m ²	18 (18%)	47 (47%)	27 (27%)	8 (8%)	
25-29.9 kg/m ²	21 (15.7%)	66 (49.3%)	38 (28.4%)	9 (6.7%)	
≥30 kg/m ²	38 (18.1%)	98 (46.7%)	57 (27.1%)	17 (8.1%)	

*The Chi-Square test was used.

28.54±5.06 in male patients. There was no significant difference between BMI and gender (p=0.25). There was no significant difference between the IBS subtypes and BMI values of the patients (p=0.99). There was no significant difference between the BMI groups in IBS subtypes in terms of gender (p=0.22). The IBS subtypes and BMI information of the patients are shown in **Table 2**.

DISCUSSION

IBS is one of the functional gastrointestinal disorders which is common worldwide, deteriorates the quality of life and causes high health care costs. The prevalence of IBS is between 5-20% in the world (1). In the study by Drossman et al., it was shown that the prevalence of IBS is higher in women than in men and is more common under the age of 50 years (12). Our study was in line with the literature in terms of gender and age distribution.

The Rome IV criteria created for the diagnosis of IBS are more specific and sensitive than the previously used Rome criteria (13). In our study, the Rome IV criteria were used for the diagnosis of IBS.

In the study by Aasbrenn et al., the prevalence of IBS subtypes was determined as follows: IBS-M (65%), IBS-C (18%), IBS-D (12%), IBS-U (6%) (14). In our study, the rate of IBS-M was 27.7% and the highest rate was of IBS-C with 47.3%. We believe that this difference depends on geographic factors.

There are numerous studies investigating BMI and functional gastrointestinal tract diseases. In the study by Delgado-Aros et al., it was found that the complaints of diarrhea, abdominal pain, nausea and vomiting increased with increased BMI (15). In a study by Talley et al. conducted in Australia, it was found that there was a positive correlation between increased BMI and the complaints of heartburn and diarrhea (16). In these studies, the correlation between increased BMI of patients and gastrointestinal symptoms was investigated and IBS patients were not included in the studies. In our study, IBS patients were analyzed and our study was not consistent with the studies by Delgado et al. and Talley et al. We are of the opinion that this difference may be due to the pathophysiology of IBS, unlike normal cases.

There are numerous studies on the correlation between IBS subtype and BMI. In the study by Sadik et al., it was found that increased BMI was correlated with decreased

gastrointestinal transit time and higher frequency of defecation in IBS patients (17). In this study, radiological methods were used to measure gastrointestinal transit time and their results were not consistent with our study. In a 2011 study by Kubo et al., it was found that the frequency of defecation increased in IBS patients with decreased BMI (18). In our study, we found that the frequency of defecation did not change in IBS patients with the change in BMI.

Our study had some limitations. These include retrospective data collection and being a single-centered study.

In our study, there was no statistically significant correlation between IBS subtype and BMI. We are of the opinion that our study will shed light on the future studies with larger population.

11-15 Nisan 2018 tarihleri arasında 21.Ulusal Cerrahisi Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

REFERENCES

- 1.)Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007;56(12):1770-1798.
- 2.)Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary carbohydrates and childhood functional abdominal pain. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68: 8-17.
- 3.)Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 12144-60.
- 4.)Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011; 17: 131-139.
- 5.)Quigley EM. Current concepts of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2003; 237: 1-8.
- 6.)Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017; 23(2): 151-63.
- 7.)Costa ML, Oliveira JN, Tahan S, Morais MB. Overweight and constipation in adolescents. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:40.
- 8.)van Oijen MG, Joseminders DF, Laheij RJ, van Rossum LG, Tan AC, Jansen JB. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth J Med*. 2006;64:45-9.
- 9.)Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1807-14.
- 10.)Dong Y, Berens S, Eich W, Schaefer R, Tesarz J. Is body mass index associated with symptom severity and health-related quality of life in irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e019453. Published 2018 Oct 17. doi:10.1136/bmjopen-2017-019453
- 11.)Kibune NC, Garcia MC, Silva LS, Mesquita M. Irritable bowel

- syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016; 108: 59-64.
- 12.)Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123: 2108-31.
- 13.)Bai T, Xia J, Jiang Y, et al. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32: 1018-25.
- 14.)Aasbrenn M, Høgestø I, Eribe I, et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: A cross-sectional study. *BMC Obes.* 2017;4:22.
- 15.)Delgado-Aros S, Locke GR, Camilleri M, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1801-6.
- 16.)Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1807-14.
- 17.)Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency inpatients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:102-8.
- 18.)Kubo M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:249-54.

SEROLOGIC INDICATORS OF HBV, HCV AND HIV IN HEMODIALYSIS PATIENTS IN VAN TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA HBV, HCV VE HIV SEROLOJİK İNDİKATÖRLERİ

Merve Sefa SAYAR¹, Dilek BULUT¹, Aslı HAYKIR SOLAY²

¹TC SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

²TC SBÜ Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :153-157

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2019 / April 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, kronik böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz uygulanan hastalarda; kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar incelenerek enfeksiyon kontrol programlarının etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 1 Ocak- 1 Ağustos 2018 tarihleri arasında rutin hemodiyaliz uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında macro ELİSA yöntemi ile çalışılan HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HİV serolojileri kaydedildi.

BULGULAR: Hemodiyaliz sonrası HBsAg ve Anti-HİV reaktivitesi gelişen hasta bulunmamakta olup; Anti-HCV reaktivitesi olan yedi hasta saptandı. Anti-HCV reaktif hastaların beş yıldan daha uzun diyalize girdiği ve yaş ortalamalarının daha düşük olduğu saptandı ($p<0,005$). Hepatit B aşısı yapılan dokuz hastanın yalnızca beşinde (%55,5) koruyucu antikor titresine ulaşıldığı görüldü.

SONUÇ: Hemodiyaliz hastalarında kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların sıklığını azaltmada uygun enfeksiyon kontrol önlemleri, hasta ve sağlık çalışanlarının bağışıklaması ve eğitimleri ön plana çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, Hepatit B virüs, Hepatit C virüs, HİV

ABSTRACT

INTRODUCTION: It was aimed to examine the blood-borne infections in patients to whom hemodialysis is applied due to chronic renal failure and evaluating the effectiveness of infection control programs in this study.

MATERIALS AND METHODS: Patients who underwent routine hemodialysis between January and August 2018 were included into the study. The study was designed as a retrospective. The blood samples taken from patients during their health screenings were tested with the macro ELISA method for HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV and Anti-HIV observations at the microbiology laboratory and the clinical information was acquired from patient files.

RESULTS: There were no patients who developed reactivity of chronic HBsAg and anti-HIV based on dialysis. One of eight Anti-HCV reactive patients was not included in the analyses since the patient had the disease before undergoing dialysis. It was detected that Anti-HCV reactive patients underwent dialysis for more than five years and they had a lower mean age ($p<0,005$). In only five (55.5%) of nine patients who received hepatitis B vaccine, protective antibody titer was reached.

CONCLUSION: Appropriate infection control measures, immunizations and education of patients and health workers come to the forefront in reducing the frequency of blood-borne infections in hemodialysis patients.

Key Words: Hemodialysis, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, HIV

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliğinin tedavi yöntemlerinden biri olan hemodiyaliz (HD), hastaların daha uzun ömürlü olmasına yardımcı olmaktadır; fakat aynı zamanda hastaların hücrel immünitesini azaltarak kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlara daha hassas olmalarına da sebep olmaktadır (1,2). Bu hastalarda taranması ve önlem alınması gereken en önemli viral enfeksiyonlar hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlarıdır (3). Dünya

genelinde yaklaşık 350-400 milyon kişide HBV enfeksiyonu, 170 milyon kişide HCV enfeksiyonu ve 31.1-43.9 milyon kişinin de HIV ile enfekte olduğu bilinmektedir (4,5,6). Bu viral enfeksiyonlarda sıklıkla görülen bulaş yolları; intravenöz ilaç kullanımı, diyaliz/cerrahi gibi medikal prosedürler esnasında virüse maruziyet, iğne batması gibi kazara maruziyet ve anneden çocuğa vertikal geçişir (7,8,9). Bu nedenledir ki HBV ve HCV prevalansı hemodiyaliz hastaları gibi özel gruplarda genel popülasyona göre daha yüksek oranlardadır (10). Çalışmamızda

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Merve Sefa SAYAR

TC SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre Edremit / Van

Tel: +90 432 444 99 65 Faks: +90 432 212 19 54 E-posta: drmervesefasayar@yahoo.com

kronik böbrek yetmezliği nedeniyle rutin HD uygulanan hastalarda kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda hastanemiz hemodiyaliz ünitesinde 1 Ocak 2018 – 1 Ağustos 2018 tarihleri arasında rutin HD uygulanan, erişkin (≥ 18 yaş) hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın etik kurul onayı 07/06/2018 tarihinde yerel etik kuruldan alındı. Dosyalardan hastaların yaş, cinsiyet, diyalize girme süresi ve sayısı, kateter ya da fistül varlığı, HBsAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV değerleri kaydedildi. Bu serolojik incelemeler hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında macro ELİSA yöntemi ile (Architect System, Abbott Diagnostics, Germany) test edildi. Anti-HCV pozitif tespit edilen hastaların tanısı HCV RNA ile doğrulandı. HBV enfeksiyonu için koruyucu antikor düzeyi anti-HBs'nin 10 mIU/mL'un üzerinde olması olarak tanımlandı. HD programına alınmadan önce viral hepatit varlığı bilinen ve 18 yaş altı olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Tanımlayıcı ve ileri analizler SPSS 23 ve Open Epi programları kullanılarak yapıldı. Grafikler SPSS programında hazırlandı. Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal ve yüzde dağılımları, olası risk faktörlerini değerlendirmek için %95 Güven aralığı, %5 hata payı, tahmini rölatif risk (OR) hesaplamaları kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare ve Fisher's exact test, sürekli değişkenler normal dağılmadığı için ortalamalar arası farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Diyaliz süresi ile anti-HCV reaktifliği arasındaki ilişki diyaliz süresinin artmasıyla hastalanma arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak için lineer trend test ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hastanemiz diyaliz ünitesinde HD programında olan 80 hastanın dosyası incelendi. HD programına başlanmadan önce kronik hepatit B olduğu bilinen iki ve kronik hepatit C olduğu bilinen bir hasta çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın yaş ortalaması 52.5 ± 15.0 olup; %58,4'i erkekti. A-V fistülden HD yapılan 63 (% 82), kateterden HD yapılan 14 (% 18) hasta vardı. Haftada üç kez diyalize giren 71 (%92), iki kez diyalize giren altı (%8) hasta vardı. Rutin diyaliz programına başlanma tarihleri incelendiğinde en büyük grubu oluşturan hastaların (n=29, %37,7) beş yıldan uzun süre HD yapılan hastalar olduğu görüldü (Tablo-1).

Serolojik incelemeleri değerlendirildiğinde; anti-HCV pozitifliği olan yedi (%9) hasta tespit edildi. Anti HCV reaktif hastaların tamamında HCV RNA PCR tetkiki yapıldı. Anti HCV reaktif hastaların beşi daha önce antiviral tedavi uygulandığı için HCV RNA PCR tetkiki negatif saptandı ve HCV RNA PCR tetkiki pozitif saptanan iki hasta da HCV tedavisine alındı. Diyalize girme süreleri ile HCV seropozitifliği ilişkisi irdelendiğinde anti-HCV pozitif saptanan hastaların hepsinin beş yıldan uzun süre HD programında olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0.001$) (Tablo-1). Ayrıca anti-HCV seropozitif grubun diğer gruba göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yaş ortalamasının daha düşük olduğu saptandı ($p < 0.038$) (Tablo-1). HBsAg pozitifliği gelişen hasta saptanmadı. Anti-HBs negatif olan dokuz hastanın aşılama programına alındığı ve beşinde (% 55,5) koruyucu antikor düzeylerine ulaşılabildiği görüldü. Cinsiyet, diyalize giriş yolu ve haftalık

Tablo-1 : Hemodiyaliz hastalarının genel özellikleri ve ilişkili faktörler (n=77)

	Anti-HCV Reaktif	Anti-HCV Non-reaktif	P
	n (%)	n(%)	
Yaş			
Ort±SS	41.9±5.9	53.6±15.3	0.038*
Ortanca (Min-Max)	40 (36-52)	56 (21-80)	
Cinsiyet			
Erkek	3(42,9%)	42(60%)	0.441**
Kadın	4(57,1%)	28(40%)	
Diyalize girme süresi (hafta)			
≤52	-	13(18,6%)	<0.001***
53-78	-	4(5,7%)	
79-156	-	21(30%)	
157-260	-	10(14,3%)	
≥261	7(%100)	22(31,4%)	
Ort±SS	923.6±420.3	206.4±172.7	<0.001*
Ortanca (Min-Max)	985 (293-1405)	141 (14-726)	

*Mann-Whitney U test **Fischer's exact test ***Lineer trend testi

diyalize giriş sayısı arasında ise istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre; HBV epidemisi çoğunlukla Afrika ve Batı pasifik bölgelerindedir, Türkiye ise; HBV için orta endemisite, HCV için ise düşük endemisite bölgesinde yer almaktadır (11,12). HD hastalarında ise HBV prevalansı %0-14,6 ve HCV prevalansı %5-60 arasında geniş bir dağılımda olup coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (13,14). HD hastalarında; kan transfüzyonu, sık hastaneye yatış ve cerrahi uygulamalar nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonlara maruziyet riskini artırmaktadır (1). Türk Nefroloji Derneği ve Sağlık Bakanlığı 2016 ortak raporunda Türkiye genelinde 72 merkezden elde edilen HD hastaları verilerinde anti-HCV pozitifliği % 5,2, HBsAg pozitifliği % 3,88 ve hem HBsAg hem de anti-HCV pozitifliği % 0,3 olarak bildirilmiştir (15).

HBV perinatal, perkütan, seksüel temas ve kişiden kişiye yakın temas (hiperendemik bölgelerde özellikle çocuklar arasında açık kesiler ve yaralar aracılığı) ile bulaşmaktadır (16). Kan akımına erişimi gerektiren HD, hastalar arasında ve hasta ile personel arasında HBV bulaşına neden olmaktadır (1). HD ünitelerinde HBsAg pozitif hastaların standart önlemlere ek olarak özel alanlarda ayrı cihazla izolasyonu gibi sıkı önlemlerin gerekliliği; virüsün oda sıcaklığında/çevrede yedi günden daha uzun süre canlılığını sürdürmesi ve HD hastalarının yüksek viral yüke sahip olma eğiliminde olmasına bağlanmaktadır (17). HBsAg pozitif hastaların var olduğu HD ünitelerinde HBV enfeksiyonu bulaşı için sayılan risk faktörleri; HBsAg pozitif ve negatif hastaların ortak diyaliz makinelerinin kullanımının olması; yani gerekli izolasyonun sağlanmaması, ünitedeki hastaların HBV aşılmasının nispeten düşük prevalansı ve tek/çoklu dozlu ilaç viallerine çoklu girişlerin olması sayılmaktadır (17). Çalışmamızda diyalize bağlı HBsAg reaktifliği bulunan hasta saptanmamıştır. Bu durum, hastalarımızın çoğunda anti-HBs reaktifliğinin bulunmasına, anti-HBs reaktif olmayan hastalarında uygun aşılama programlarına dahil edilmiş olmasına ve ünite içerisinde HBV enfeksiyonu taşıyıcılığı olan iki vakanın da; uygun izolasyon önlemlerine uyularak ve sağlık personellerinin standart önlemlere uyumu sağlanarak yeni bir vaka gelişmesinin önüne geçilmesine bağlanmıştır.

HD hastalarında önem arz eden bir diğer kan yoluyla bulaşan etken HCV sayılmaktadır. HCV enfeksiyonu temelde kan yoluyla bulaştığı için; hastalığın sıklığı belirli risk faktörleri olan özel bireylerde ve özel hasta gruplarında artmaktadır (18). Genel olarak; HCV enfeksiyonunda major risk faktörü; taranmamış donörlerden kan transfüzyonu ve intravenöz ilaç kullanımınıdır (19,20). HD hastalarında HCV bulaşı sıklıkla güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, bazı sağlık bakım ortamlarında uygunsuz sterilize edilmiş medikal ekipmanların kullanımı ve taranmamış kan/kan ürünlerinin kullanımı uygulamaları ile olmaktadır (1). HCV enfek-

siyonu prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir ve HD hastalarında anti-HCV prevalansının bildirildiği raporlarda; farklı ülkelerde %2-75 arasında değişmektedir (1,8). Ülkemizdeki hepatit C ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır; güney doğu ve güney batı bölgelerinde birkaç çalışmayı içermektedir (11). Türkiye’de HCV için ulusal bir tarama ya da raporlama sistemi bulunmamaktadır. Epidemiyolojik veriler temel olarak toplum temelli çalışmalardan olup; anti-HCV pozitifliği toplumda %1, rutin poliklinik vizitlerindeki hastalarda %2 civarında görülmektedir (5). Ülkemizde Türk Kızılayı Kan Merkezi’nin 2008-2012 yılları arasındaki verilerinde sivil donörlerde anti-HCV pozitifliğinin %0.02-0.004 arasında olduğu bildirilmektedir (18). Türkiye’deki çalışmalarda da HD hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı bölgesel olarak farklılıklar göstermektedir. Diyarbakır’da yapılan bir çalışmada %4,1 (3), Rize’de %16 (21), Kayseri’de %10 (22), İstanbul’da %28 (23) ve Antalya’da %18,4 (24) civarındadır. Genel olarak değerlendirme yapıldığında ülkemizdeki ortalamanın %8,5 olduğu bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda da benzer olarak %9 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır.

HD’de bağlı hepatit gelişmesinin yaşa bağlı prevalansı değerlendirildiğinde yaş arttıkça hepatit sıklığı artmaktadır. Çalışmalarda özellikle 50 yaştan sonra sıklığın arttığı bildirilmektedir (10). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak hepatit C saptanan hastaların yaş ortalaması 41.9 ± 5.9 idi ve seronegatif gruptan küçüktü. Anti-HCV reaktif hastaların HD süresi ortalamaları ise 923.6 ± 420.3 ile seronegatif gruptan daha uzun saptandı. Bu durum hastaların diyaliz süresinin, yaştan daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

HD hastalarında HCV geçişinin en iyi tanımlanan bulaş yolu nozokomiyal bulaştır (1). Personelde evrensel korunma önlemlerine katı bağlılığın olmaması ve multidoz flakon kullanımı/paylaşımı gibi durumlar HD hastalarında HCV’nin nozokomiyal yayılımında ana neden olabilmektedir (25,1). 2012 yılında Alashek ve ark.nın 2382 hemodiyaliz hastalarında HBV ve HCV prevalans, insidans ve risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında diyaliz ünitelerinde HBV ve/veya HCV seropozitifliği %34,9 olup seropozitif hastaların daha genç yaşta ve daha uzun diyalize maruz kaldığını saptamışlardır (26). El-ottol ve ark.nın HD hastalarında yaptıkları HBV ve HCV virüsleri risk faktörleri ve prevalans çalışmasında HD merkezi ilişkisi, kan transfüzyonu öyküsü, yurtdışında tedavi öyküsü, yurtdışında kan transfüzyonu ve HD süresi ile HCV enfeksiyonu arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ve risk faktörleri olarak saptanmıştır (27). Alp ve ark.nın çalışmasında; anti-HCV pozitifliğinin saptandığı hastaların yaş ortalamasının daha düşük ve anti-HCV pozitif hastaların 10 yıldan daha uzun diyalize girdikleri istatistiki olarak diğer gruptan daha anlamlı olduğunu saptamışlardır (23). Çalışmamızda diyalize bağlı gelişen anti-HCV pozitiflik oranı % 9,1 saptanmıştır ve diyalize girme süresi arttıkça enfeksiyon riskinin de arttığı görülmüştür.

HD ünitelerinde enfekte hastaların uygunsuz izolasyonu, diyaliz makinelerinin kontaminasyonu ve/veya uygunsuz sterilizasyonu, personelin el yıkama ve steril önlük/maske/eldiven giyme ve kirli çamaşırların ve kullanılmış tek kullanımlık malzemelerin uygun şekilde bertaraf edilmesi konularında yetersiz eğitilmiş olması nozokomiyal bulaşta etkili olan diğer faktörlerdir (1). KDIGO 2008 rehberinde HCV nin hastalar arası bulaşını önlemede evrensel önlemlerin alınmasını önermektedir (19). Personel yetersizliği, yüksek HCV prevalansı (>%10), kalabalık üniteler, uygunsuz enfeksiyon kontrol politikaları ve enfeksiyon kontrol prosedürlerinin bozulması HD ünitelerinde evrensel uygulamaların optimal uygulanamayışının nedenleri arasında yer almaktadır (1). 2015 yılında Fabrizi ve ark.nın diyaliz ünitelerinde HCV bulaşını inceledikleri 50 salgının analizini içeren inceleme yazılarında; HD makinelerinin iç kontaminasyonu (n:8,18%), kontamine olmuş multidoz viallerin (heparin yada salin solusyonu) kullanımı (n:6,13%) ve diyalize özel önlemlerin yada standart prosedürlerin uygulamasındaki birden fazla eksiklik (n:29,64%) olduğunu belirtmişlerdir (28). Özellikle HCV bulaşında etkili olan uygulamaları önlemede ilaç hazırlama ve uygulama, el hijyeni ve eldiven kullanımı ve çevresel temizlik ve dezenfeksiyon uygulamalarına odaklanılması gerekmektedir (27).

Ülkemiz verilerinde HD hastalarında Anti-HIV seropozitifliğinin %0,1 olduğu bilinmektedir (15). Diyaliz ünitesindeki Anti-HIV seroprevalansı ünitenin bulunduğu bölgeye değişiklik göstermektedir (3). Çalışmamızdaki hastalarda Anti-HIV reaktifliği olan hasta bulunmadı. Bu durum bölgemizde Anti-HIV seroprevalansının düşüklüğü ile açıklanabilmektedir.

HD hastaları komorbidite, immünsüpresyon düzenli invaziv tedavilere ihtiyaç duymaları nedeniyle önemli bir sağlık yükünü oluşturmaktadır (25). HD ünitelerinde HBV ve HCV nin nozokomiyal bulaşını engellemek ve enfeksiyon prevalansını azaltmak için biyogüvenlik standartlarına sıkı sıkıya bağlı kalarak, eğitim ölçütleri, hijyen ve enfeksiyonun önlenmesi için HBV aşılmasını içeren efektif bir strateji uygulanması gerekmektedir (29).

SONUÇ

Sağlık çalışanları tarafından; HD ünitelerinde sıkı enfeksiyon kontrol programlarının uygulanmasının, hastaların bağışıklama programlarına katılımının, kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlar açısından düzenli taramaların birimde uygulanmasının ve HCV saptanan aynı zamanda tedavi almamış halen bulaş riski bulunan hastaların interferonsuz rejimlerle tedavisinin düzenlenmesinin amaçlanması sağlanmalıdır. HD hastalarında kan yoluyla bulaşan ve aşılama ile koruyabildiğimiz HBV için aşılama sonrası mutlaka Anti-HBs takibi yapılmalıdır. Sonuç olarak, HD hastalarında kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenlerinin birim içerisinde geçiş olasılığının azaltılmasında uygun enfeksiyon kontrol önlemleri, bağışıklama, hasta ve sağlık çalışanlarının

eğitimi büyük rol oynamaktadır.

KISITLILIKLAR

Kliniğimizde diyalize giren hasta sayısının az olması ve diyalize bağlı HCV gelişen sadece yedi hastanın olması istatistiki verileri etkilemiştir. HBV enfeksiyonu açısından da hastanemiz diyaliz ünitesinde Anti HBc IgG bakılmaması çalışmamızın diğer bir kısıtlılığıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1.)Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. J. Transl. Intern. Med. 2015;3:93-105. DOI: 10.1515/jtim-2015-0018.
- 2.)Yadegarynia D, Hatamai H, Roodsari SR, Arab-mazar Z. Seroprevalence of hepatitis B , C and D viral among hemodialysis patients in Tehran. 2017;9:195-199. PMID: PMC5719514.
- 3.)Temiz H, Kaya Ş, Berekatoğlu N, Temiz S, Daniş R. Hemodiyaliz Hastalarında HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı ve Hepatit B Aşılması ile Oluşan Antikor Cevabının Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg. 2013;19:140-143. Doi: 10.4274/Vhd.66375.
- 4.)Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. World J. Hepatol. 2015;7:548-558. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.548.
- 5.)Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloglu Y et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21: 1020-1026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028.
- 6.)World Health Organization (WHO). http://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en. Erişim tarihi: 18.12.2018.
- 7.)Mahboobi N, Porter SR, Karayiannis P, Alavian S. Dental Treatment as a Risk Factor for Hepatitis B and C Viral Infection . A Review of the Recent Literature.J Gastrointestin Liver Dis.2013; 22:79-86. PMID:23539395.
- 8.)Ashkani-Esfahani S, Alavian SM, Salehi-Marzizarani M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: A systematic review and meta-analysis. World J. Gastroenterol.2017;23:151-166. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.151.
- 9.)İdilman R, Baykam N, Kaymakoğlu S et al. Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines on recommendations for screening diagnosing and managing hepatitis C virus. Turk J Gastroenterol. 2017;28:90-93. DOI: 10.5152/tjg.2017.21.
- 10.)Kaplan Ö, Bakıcı MZ, Çelik C, Kayataş M, Candan F. Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi Hastalarının HBsAg ve Anti HCV Seropozitiflikleri. Viral Hepatit Derg. 2013;19(3):126-130. Doi: 10.4274/Vhd.88597.
- 11.)Tozun N, Ozdogan O, Cakaloğlu Y et al. Seroprevalence of hepatitis B and C infections in Turkey. Turkish J. Gastroenterol. 2017;28:147-148. DOI: 10.5152/tjg.2017.1710021.
- 12.)World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. 2017;(83):1-83.
- 13.)Ozer Etik D, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. World J. Hepatol. 2015;7:885-895. doi: 10.4254/wjh.v7.i6.885.
- 14.)Luma HN, Halle MP, Bagnaka Eloumou SAF et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in two newly opened centres in Cameroon. Pan Afr Med J. 2017;27:1-10. doi:10.11604/pamj.2017.27.235.13121.
- 15.)Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji Diyaliz Ve Transplantasyon. Türk nefroloji derneği yayınları. Registry 2016. 2017:1-142.

- 16.)Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560–1599. DOI:10.1002/hep.29800.
- 17.)Barnes S, Permanente K, Concepcion D et al. Guide to the Elimination of Infections in Hemodialysis, 2010. https://apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/7966d850-0c5a-48ae-9090-a1da00bcf988/File/APIC-Hemodialysis.pdf. Erişim Tarihi: 09.01.2018.
- 18.)Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Derg*. 2013; 27: 128–134.
- 19.)Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2008;73:1-99. DOI:10.1038/ki.2008.81.
- 20.)Aygen B. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar. ed: Doğanay M, Ünal S, Şardan-Çetinkaya Y. *Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği Hastane Enfeksiyonları*. Baskı numarası:1, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2013;1231-1251.
- 21.)Çopur-Çiçek A, Şahin OZ, Topaloğlu MK ve ark. The Seroprevalence of HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV in Patients Applied Hemodialysis in Rize Province. *Viral Hepatit Derg*. 2013;19:15–18. Doi: 10.4274/Vhd.14633.
- 22.)Bozkurt I, Aygen B, Yıldız O, Gökahmetoğlu S. Bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında hepatit C virüsü enfeksiyonunun sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri. *Klinik Derg*. 2011;24:167–172. doi:10.5152/kd.2011.41.
- 23.)Alp İ, Öztürk-Engin D, Oğuzoğlu N et al. Risk Factors Seroprevalence of Hepatitis B, C and D Virus in Hemodialysis patients in Istanbul. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2014;3:1-6. DOI: 10.5578/mjima.6730.
- 24.)Daglar D, Ergani A, Demirbakan H ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve hepatit C virüsü enfeksiyonlarının serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyol bul*. 2014;48:143–150. PMID: 24506725.
- 25.)Mbaeyi C, Thompson ND. Hepatitis C virus screenig and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*. 2013 ; 26: 439–446. doi:10.1111/sdi.12097.
- 26.)Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect. Dis*. 2012;12:1–8. doi: 10.1186/1471-2334-12-265.
- 27.)El-Ottol AEY, Elmanama AA, Ayesb BM. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in Gaza strip, Palestine. *Virologia*. 2010;7:1-7. doi: 10.1186/1743-422X-7-210.
- 28.)Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: A systematic review of reports on outbreaks. *Int. J. Artif. Organs*. 2015; 38:471–480. DOI: 10.5301/ijao.5000437.
- 29.)Salvatierra K, Florez H. Prevalence of hepatitis B and C infections in hemodialysis patients. *F1000Research*. 2016;5:1-14. Doi: 10.12688/f1000research.9068.1.

BİR GENEL CERRAHİ UZMANININ PERKÜTAN ENDOSKOPIK GASTROSTOMİ DENEYİMİ; 90 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY EXPERIENCE OF A SINGLE SURGEON; THE AUDIT OF 90 CASES

Mehmet KUBAT¹, Bahadır Osman BOZKIRLI²

¹Genel Cerrahi Kliniği, Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

²Genel Cerrahi Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187

Sayfa/Page :158-161

Geliş Tarihi / Submitted : Eylül 2018 / September 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Mayıs 2019 / May 2019

ÖZET

AMAC: Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG); başta nörolojik nedenlerle olmak üzere; oral yolla beslenemeyen, ancak gastrointestinal sistem fonksiyonları sağlam olan hastalarda en sık tercih edilen beslenme yöntemidir. Bu yazıda tek bir genel cerrahi uzmanının 90 olguluk deneyimleri değerlendirilmektedir.

YÖNTEM: Çalışmamızda, Otuz iki aylık süre zarfında ,PEG uygulaması gerçekleştirilen 92 hastanın kayıtları retrospektif olarak tarandı. Bu kayıtlar PEG endikasyonları, komplikasyonlar ve takip süreleri açısından incelendi.

BULGULAR: Doksan hastada pull PEG yöntemiyle işlem başarıyla gerçekleştirilmişti. PEG işlemi gerçekleştirilen hastaların hiçbirinde majör komplikasyon görülmedi. Takiplerde en sık görülen minör komplikasyon tüpün yerinden çıkması olarak belirlendi (n =11) Altı hastada (%6,6) PEG yerinde enfeksiyon gelişti. Takipte eksitus olan hastaların perkütan endoskopik gastrostomi ile ortalama takip süresi 125 gün (5-466) olarak bulundu.

TARTIŞMA: Perkütan endoskopik gastrostomi daha hızlı, daha güvenli ve daha ucuz olması nedeniyle cerrahi gastrostomiye tercih edilir olmuştur. PEG işlemi düşük komplikasyon oranlarına sahiptir. Bu çalışma, PEG uygulamasının, üst gastrointestinal sistem endoskopisi eğitimi almış genel cerrahi uzmanlarınca, üst merkezlere sevk edilmeden orta düzeydeki hastanelerde de iyi sonuçlarla uygulanabileceğini göstermektedir.

GİRİŞ

Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG); başta nörolojik nedenlerle olmak üzere; oral yolla beslenemeyen, ancak gastrointestinal sistem fonksiyonları sağlam olan hastalarda en sık tercih edilen beslenme yöntemidir. İşlem ilk kez 1980 yılında Gauderer ve arkadaşları tarafından uygulandı (1).

PEG, endoskopi üniterinde ya da hasta yatağında gerçekleştirilebilen, düşük maliyetli, intravenöz sedasyon ya da lokal anestezinin yeterli olduğu, düşük kompli-

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is the most preferred method of delivering nutritional support in patients with a functional gastrointestinal system who can not be fed orally, most frequently due to neurologic reasons. This is the audit of 90 cases of PEG, performed by a single general surgeon.

MATERIAL AND METHODS: The records of 92 patients who were considered for PEG placement during a 32 month period were retrospectively evaluated for the indications of PEG, complications, and the periods of follow-up.

RESULTS: Percutaneous endoscopic gastrostomy was performed successfully in 90 patients by the pull procedure. No major complications happened in these patients. The most frequently encountered minor complication was tube dislocation(n=11,%). The puncture site was infected in 6 patients(6.6%). In patients who died, the mean follow-up time after the tube placement was 125(5-466) days.

DISCUSSION: Percutaneous endoscopic gastrostomy has become the technique of choice for being a faster, safer, and cheaper procedure, limiting the surgical placement of gastrostomy tubes. It has low complication rates. This study shows that PEG can be performed with good results in secondary state hospitals by surgeons who were trained in upper gastrointestinal endoscopy, and these patients do not have to be referred to tertiary centers.

kasyonlu bir işlemdir.

Diğer enteral beslenme yöntemleri olarak nazogastrik tüp, nazojejunal tüp, açık gastrostomi/ jejunostomi sayılabilir. Nazogastrik tüp yerleştirme yeri nedeniyle rahatsız edicidir ve hastaların %25'inden daha fazlası tüpü çıkartmaktadır. Uzun süre beslenmeye uygun değildir. Nazojejunal tüp, gastrik reflüsü yada gecikmiş mide boşalması olan hastalarda tercih edilebilir ancak tüpün yerleştirilmesi zor ve genellikle endoskopi ile birlikte yerleştirilebilir.(2) Açık gastrostomi ise bu işlemler

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mehmet KUBAT

Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Alanya, Antalya, Türkiye

Gsm: +90 533 234 21 55 E-Posta: dr.m.kubat@gmail.com

arasında en fazla invaziv olanıdır. Genellikle ameliyathane şartları gerektirir. PEG'e göre komplikasyonu daha fazladır ve iyileşme süresi uzundur.(3)

PEG ile ilişkili komplikasyonlar sık meydana gelmese de, bu işlemin tüpün yerinden çıkması, tüpün tıkanması, giriş yerinde sızıntı, lokal yara enfeksiyonu gibi minör komplikasyonları ortaya çıkabildiği gibi; kanama, peritonit, perforasyon gibi majör komplikasyonları da olabilir.(4)

Bu çalışmada 32 aylık süre zarfındaki perkütan endoskopik gastrostomi uygulamalarımız irdelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; bir devlet hastanesi bünyesinde görev yapmakta olan tek bir genel cerrahi uzmanının Mayıs 2014- Aralık 2016 tarihleri arasında PEG uygulaması gerçekleştirdiği hastaların kayıtları retrospektif olarak tarandı. Takip son tarihi olarak 31 Aralık 2018 alındı. Bu kayıtlar PEG endikasyonları, komplikasyonlar ve takip süreleri açısından incelendi. Elde edilen veriler değerlendirilerek literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Hastalar

Otuz iki aylık süre zarfında; oral yolla gıda alımı olmayan ya da yetersiz olan ve uzun süre normal yolla beslenemeyeceği düşünülen 92 hasta perkütan endoskopik gastrostomi tüpü takılması amacıyla değerlendirildi. Bu hastalardan birinde trakeaözefageal fistül varlığı nedeniyle, bir hastada da midede prepilorik malignite nedeniyle işlemden vazgeçildi. İşlem için kontrendikasyon olmayan ve PEG uygulanan 90 olgunun verileri çalışmaya dahil edildi.

İstatistik

SPSS sürüm 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Hastaların verileri; ortalama \pm standart sapma, kategorik verileri; ise yüzde olarak verildi. Gruplar arası fark bulunup bulunmadığı chi-square testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastalar ve Endikasyonlar

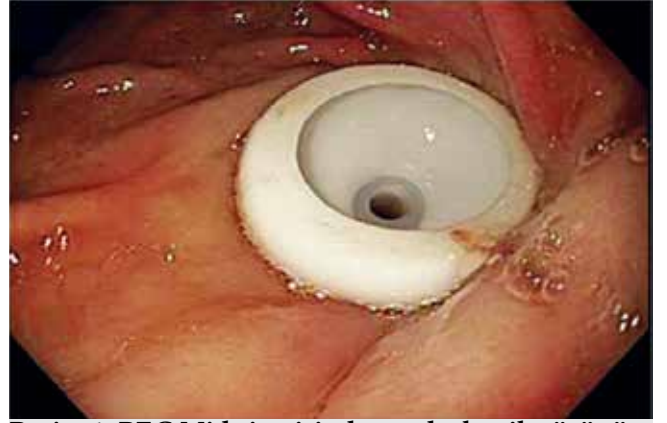
PEG işlemi uygulanan 90 hastanın yaş ortalaması 73.74(st. sapma 18,48) (9-97 yaş arası) olarak hesaplandı. Hastaların %40'ı (n=36) erkek, % 60'ı(n=54) kadındı. En sık endikasyon serebrovasküler hastalıklara bağlı beslenme ve yutma bozuklukları olarak belirlendi (n=58, %64,4). İkinci en sık neden malignite olarak saptandı (n=24, %26,6) (Tablo 1).

Tablo 1: PEG Endikasyonları

Serebrovasküler Hastalıklar	%64.4 (n=58)
Maligniteler	%26.6 (n=24)
Diğer (Solunum Yetmezliği, Travma)	%9 (n=8)

PEG yöntemi ve Prosedürler

Doksan hastada Gauderer'in (1) tariflediği pull PEG yöntemiyle işlem başarıyla gerçekleştirildi. (Resim 1)



Resim 1: PEG Mide içerisinden endoskopik görünüm

Primer hastalığı nedeniyle antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda profilaktik olarak birinci kuşak sefalosporin verildi. İşlem, durumu uygun olan hastalarda endoskopi ünitesinde; entübe ve yatağından hareket ettirilmesi zor olan hastalarda ise yatak başında gerçekleştirildi. İşlem için en az 8 saatlik açlık süresi beklendi.

Hastalara işlem öncesinde, lokal orofarenks anestezisi (lidocain), lokal cilt anestezisi (prilokain) ve intravenöz sedatif (midazolam 0.1 mg/kg) uygulandı. İşlem için 18 Fr ve 20 Fr PEG setleri kullanıldı.

Hastalara işlemden 8 saat sonra 30 ml sukralfat ve 20 ml su verildi. On iki saat sonra iki saatte bir 20 ml enteral beslenme ürününe başlandı ve 12 saat aralıklarla 20 ml/2 saat olarak arttırılarak uygun miktara çıkıldı. Hastalar günde 16 saat beslendi ve gece 8 saat beslenmeye ara verildi. Hastalar için uygun enteral nutrisyon miktarı (vücut ağırlığı x 25 kcal/kg*gün) formülüyle hesaplandı. Beslenme ürünleri yoğun bakımda takip edilen hastalarda infüzyon ile, ayaktan takip edilen hastalarda aralıklı bolus şeklinde verildi.

Komplikasyonlar ve Mortalite

Perkütan endoskopik gastrostomi işlemi esnasında komplikasyon gözlenmedi. İşlem sonrası hastaların hiçbirinde majör komplikasyon görülmedi. Takiplerde en sık görülen minör komplikasyon tüpün yerinden çıkması olarak belirlendi (n =11, %12,2) (Tablo 2). Bu olgularda çıkan tüpün yerine balonlu replasman tüpü yerleştirildi. Altı hastada (%6,6) PEG yerinde enfeksiyon gelişti. Bu komplikasyonun geliştiği olguların tamamı uygun antibiyoterapi ve pansumanla tedavi edilebildi. Olguların ikisinde (%2,2) PEG yerleşim yerinde hipertrofik granülasyon geliştiği görüldü. Lokal anestezi altında eksizyon yapıldı.

Tablo 2: PEG ile ilişkili Minör Komplikasyonlar

Tüpün Yerinden Çıkması	%12.2 (n=11)
Yara Yeri Enfeksiyonu	%6.6 (n=6)
Yara Yeri Granülasyonu	%2.2 (n=2)

Hastalardan 7'sinde (%7,8) enteral ürün başlanmasını takiben bulantı ve kusma meydana geldi. Bu hastaların gastrik rezidü hacimleri ölçüldüğünde hepsinde rezidü hacimleri 200 cc'nin altında çıktı. Bu hastalarda enteral ürün 12 saat süre için kesilip yeniden başlandı. Toplam hacme ulaşma süresi normalin iki katına (her 4 saatte bir +20ml olacak şekilde) kadar uzatıldı. Enteral infüzyonun bu şekilde yeniden düzenlenmesiyle bu hastaların da verilen enteral ürünü tam dozda tolere ettikleri görüldü.

PEG işlemine bağlı ölüm meydana gelmedi. Olguların 53'ü (%58,9) takipleri esnasında primer hastalıklar nedeniyle kaybedildi.

Takip

Takipte hastaların perkütan endoskopik gastrostomi ile ortalama takip süresi 378,7 gün (std. sapma 449.01) (6-1691 gün arası) olarak bulundu. Hastalardan 17'sinin son takip tarihinde halen yaşadığı görüldü. Takip esnasında eksitus olan hastalar incelendiğinde ortalama takip süresi 195,8 gün (std. sapma 233,9) (6-1050 gün arası) olarak bulundu (**Tablo 3**). Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların 15'inde (%16,7) PEG kateteri toplam 32 kez (hasta başı 1-4 kez) değiştirildi. Bu işlemlerde Standart PEG tüpleri, replasman (balonlu) PEG tüpleriyle değiştirildi. Replasman tüpüne geçen hastalarda daha sonraki değişimlerde de replasman tüpleri kullanıldı.

TARTIŞMA

Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG); Gauderer ve ark. tarafından tanımlandığı (1) 1980 tarihinden itibaren, daha hızlı, daha güvenli ve daha ucuz olması nedeniyle cerrahi gastrostomiye tercih edilir oldu (5). PEG işlemi farklı yöntemlerle yapılabilir. Bizim de hastalarımızda kullandığımız Pull-PEG yöntemi, uygulama kolaylığı nedeniyle daha fazla tercih edilir. (6-8)

Literatürdeki bir çok çalışmada PEG uygulamasının özellikle nörolojik disfaji endikasyonu ile konulduğu görülür. Bunu maligniteler takip eder(4, 9, 10). Çalışmamızda biz de benzer endikasyonlarla benzer sıklıklarda karşılaştık.

Çocuk hasta gruplarında yapılan bir çalışmada metabolik hastalıklar önemli bir endikasyon olarak görülür. (11) Bizim çalışmamızda ise pediatrik yaş grubundan hastalar da olmasına rağmen (n=3) endikasyon olarak metabolik hastalıklarla karşılaşmadık. Pediatrik hastalarımızın tümü serebral palsi tanılıydı.

Perkütan endoskopik gastrostomi işlemi öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Profilaktik antibiyotik kullanımını gereksiz görenler olduğu gibi(8), profilaktik antibiyotik kullanımını savunan araştırmacılar da mevcuttur(12). ESPEN kılavuzunda bu konudaki öneri, antibiyotik alan hastalarda ve deneyimli ellerde antibiyotik profilaksisine gerek olmadığı, şüpheli durumlarda ve daha az deneyimi olan kişilerce yapılan işlemlerde ise profilaktik antibiyotik uygulanması gerektiği yönündedir.(13) Bizim kendi hastalarımızın bir kısmı primer hastalıkları nedeniyle antibiyoterapi almaktaydı. Bu hastalarda profilaksi uygulamadık. Almayan hastalarda ise ESPEN kılavuzu önerileri ışığında profilaktik antibiyotik kullanmayı tercih ettik.

Üzerinde fikir birliğine varılamayan bir diğer konu da işlem sonrası beslenmeye ne zaman başlanması gerektiğidir. Srinivasan ve ark.(12) tarafından yapılan bir anket çalışmasında, çalışmaya katılan gastroenterologların beslenmeye başlamak için 1 saat ile 24 saat arasında geniş bir aralıkta değişen süreler bildirdikleri görülür (14). Biz kendi hastalarımızda işlemden sonraki açlık süresini 8 saat tuttuk. Sonrasında 30 ml sukralfat ve 20 ml su verilmesini takiben enteral ürüne 12. saate başlanması ve kademesi olarak artırılmasıyla hastaların verilen ürünü iyi tolere ettiğini gözledik. Basamaklı artan hacimlerde beslenme planımızın ishal ve karın ağrısı gibi tolerans sıkıntılarının önüne geçtiğini düşünüyoruz. Bulantı ve kusma sebebiyle beslenmeye ara vermek zorunda kaldığımız 7 hastada da beslenme miktarındaki artışı ve toplam hacme ulaşma süremizi 1,5-2 kat olacak şekilde uzattığımızda da bu sorunun çözüldüğünü gözledik. Hastalarımızda sürekli prokinetik ilaç kullanımı ihtiyacımız olmadı.

Literatürde Pediatrik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda Gastroözefageal Reflü (GÖR) sık karşılaşılan bir problem olarak bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında GÖR cerrahisi ihtiyacı doğmuştur. (1, 15) Pediatrik ya da yetişkin hastalarımızda biz böyle bir sorunla karşılaşmadık. Çalışmamızda PEG ile ilişkili mortalite saptamadık. Rimon ve arkadaşlarının 674 hastada yaptığı çalışmada mortalite oranı %0.3 olarak görüldü (7).

Literatürde minör komplikasyon oranı %6-33 ve major komplikasyon (perforasyon, kanama, gastrokolik fistül, peritonit ve organ yaralanmaları) oranı %0-%2.8 olarak açıklanır. (7, 16) Bizim takip ettiğimiz hastalarda herhangi bir major komplikasyon görülmemekle birlikte, minör komplikasyon oranımız literatürle uyumluydu. Takiplerde minör komplikasyon oranımız %20 olarak bulundu. En sık karşılaştığımız minör komplikasyon PEG tüpü-

Tablo 3: Hastaların Ortalama Yaş ve Takip Süreleri

	Son Takip Tarihine Kadar Exitus Olan (n=73)	Son Takip Tarihinde Halen Yaşayan (n=17)	Tüm Hastalar (n=90)
Ortalama Yaş (yıl)	74,9	68,5	73,7
Ortalama Takip Süresi (gün)	195,8	1164,3	387,7

nün yerinden çıkması ve deforme olmasıydı. Bu durumlarda endoskopik işleme gerek olmadan yeniden balonlu replasman tüpü yerleştirildi. İkinci en sık minör komplikasyonumuz yine literatürle uyumlu olarak yara yeri enfeksiyonu olarak saptandı ki bu hastaların tedavisinde de antibiyotik ve pansuman ile tedavinin yeterli olduğu görüldü.

SONUÇ

Bu çalışma; perkütan endoskopik gastrostomi uygulamasının, üst gastrointestinal sistem endoskopisi eğitimi almış, tecrübeli genel cerrahi uzmanlarınca, üst merkezlere sevk edilmeden orta düzeydeki hastanelerde de iyi sonuçlarla uygulanabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1.)Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *Journal of pediatric surgery*. 1980;15(6):872-5.
- 2.)Duncan H, Silk D. Problems of treatment—enteral nutrition. *Intestinal failure* London: Greenwich Medical Media Ltd. 2001:477-96.
- 3.)Ho C-S, Yee AC, McPherson R. Complications of surgical and percutaneous nonendoscopic gastrostomy: review of 233 patients. *Gastroenterology*. 1988;95(5):1206-10.
- 4.)Larson DE, Burton DD, Schroeder KW, DiMagno EP. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, success, complications, and mortality in 314 consecutive patients. *Gastroenterology*. 1987;93(1):48-52.
- 5.)Maple JT, Petersen BT, Baron TH, Gostout CJ, Song LMWK, Buttar NS. Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: outcomes in 307 consecutive attempts. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(12):2681-8.

- 6.)Özgüç H, Gökçe E, Altınel Y, Kırdak T. Percutaneous endoscopic gastrostomy experience in a general surgery clinic. *Ulus Cerrahi Derg*. 2011;27:145-8.
- 7.)Erdil A, Tüzün A, Saka M, Uygun A, Güleç B, Bağcı S, et al. Perkütan endoskopik gastrostomi uygulamalarımız ve sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2001;43(4):379-83.
- 8.)Karaca AS. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Experience İzn A General Surgery Clinic. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015;6(149):71-4.
- 9.)Rimon E, Kagansky N, Levy S. Percutaneous endoscopic gastrostomy; evidence of different prognosis in various patient subgroups. *Age and ageing*. 2005;34(4):353-7.
- 10.)Tokunaga T, Kubo T, Ryan S, Tomizawa M, Yoshida Si, Takagi K, et al. Long-term outcome after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy tube. *Geriatrics & gerontology international*. 2008;8(1):19-23.
- 11.)Cantez MS, Cantez S, Gerenli N, Ertekin V, Durmaz Ö. Perkütan endoskopik gastrostomi deneyimi 104 olgunun demografik bulguları. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(3).
- 12.)Sharma VK, Howden CW. 3324 Antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy prevents infection and is cost saving. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;51(4):AB61.
- 13.)Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen E, Muscaritoli M, Niv Y, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition—percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr*. 2005;24(5):848-61.
- 14.)Srinivasan R, Fisher RS. Early initiation of post-PEG feeding. *Digestive diseases and sciences*. 2000;45(10):2065-8.
- 15.)Akay MA, Yayla D, Elemen L, Gürbüz N, Ekingen GY, Esen H, et al. Perkütan endoskopik gastrostomi; İki kliniğin deneyimi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2014;4(2):70-43.
- 16.)Gottfried EB, Plumser AB, Clair MR. Pneumoperitoneum following percutaneous endoscopic gastrostomy: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1986;32(6):397-9.

THE MEFV VARIANTS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND THEIR CLINICAL CORRELATIONS

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV VARYANTLARI VE KLİNİK KORELASYONLARI

Ozkan VARAN¹, Hamit KUCUK¹, Hakan BABAOĞLU¹, Nuh ATAS¹, Reyhan BİLİCİ SALMAN¹, Hasan SATİS¹, Mehmet Akif OZTURK¹, Semnur HAZNEDAROĞLU¹, Berna GOKER¹, Abdurrahman TUFAN¹

¹Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :162-166

Geliş Tarihi / Submitted : Ocak 2019 / January 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2019 / March 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common auto-inflammatory disease characterized by recurrent attacks. FMF was found to be correlated with the mutation in MEFV gene. Patients with M694V homozygous mutation have been reported to have a more severe disease. However, there is no clear study of clinical correlation in other variants. In this study, we aimed to investigate the frequency and clinical correlation of MEFV gene variants.

METHODS: Electronic medical records of FMF cohort were retrospectively analyzed. FMF cohort was established in year 2010 and since then all patients who fulfilled Tel-Hashomer criteria. Demographic information, attack characteristics, treatment information and MEFV gene outcomes of the patients were analysed using the records. In MEFV gene analysis, M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, F479L, P369S, R202Q and E148Q variants are evaluated.

RESULTS: A total of 605 patients were included in the study. In patients who had M694V mutation, arthritis and erysipelas were observed more frequently ($p=0.04$, $p=0.008$). Increased family history of FMF was identified in patients with M694V mutation ($p<0.001$). In patients with M694V mutation, it was found that age of onset of FMF symptoms, age of diagnosis, and age of treatment initiation were younger ($p=0.003$, $p=0.014$, $p=0.025$). In patients with M694V homozygous, frequency of amyloidosis was higher ($p<0.001$). The risk of developing amyloidosis was higher in M694V homozygous (Odds ratio 7.46, 95% confidence interval: 2.92-19.05).

CONCLUSIONS: In conclusion, homozygous M694V mutation leads to severe disease. There was no clinical variability in other MEFV gene variants.

Keywords: Familial Mediterranean Fever, MEFV gene, Amyloidosis

ÖZET

AMAÇ: Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan ataklarla karakterize en sık görülen oto-enflamatuvar hastalıktır. MEFV genindeki mutasyonun FMF'e neden olduğu saptanmıştır. M694V homozigot mutasyonu olan hastaların daha ciddi hastalığı olduğu bildirilmiştir. Ancak, diğer MEFV gen varyantların klinik korelasyonu ile ilgili net bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, MEFV gen varyantlarının sıklığı ve klinik korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

METOD: FMF kohortunun elektronik tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı konulan FMF hastalarının demografik bilgileri, atak özellikleri, tedavi bilgileri ve MEFV gen sonuçları hastaların kayıtları kullanılarak analiz edildi. MEFV gen analizinde, M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, F479L, P369S, R202Q ve E148Q varyantları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 605 hasta dahil edildi. M694V mutasyonu olan hastalarda artrit ve erizipel daha sık gözlemlendi ($p = 0.04$, $p = 0.008$). M694V mutasyonu olan hastalarda artmış aile FMF öyküsü saptandı ($p < 0.001$). M694V mutasyonu olan hastalarda FMF semptomlarının başlama yaşı, tanı yaşı ve tedavi başlama yaşının daha genç olduğu bulundu ($p = 0.003$, $p = 0.014$, $p = 0.025$). M694V homozigotlu hastalarda amiloidoz sıklığı daha yüksekti ($p < 0.001$). M694V homozigotda amiloidoz gelişme riski daha yüksekti (Oran oranı 7.46, % 95 güven aralığı: 2.92-19.05).

SONUÇ: Sonuç olarak, homozigot M694V mutasyonu şiddetli hastalığa yol açmaktadır. Diğer MEFV gen varyantları ile klinik arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Anahtar kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, MEFV geni, Amiloidoz

INTRODUCTION

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common auto-inflammatory disease characterized by recurrent attacks of fever, peritonitis, pleuritis, arthritis and erysipelas like erythema. FMF was found

to be correlated with the mutation in MEFV gene (1-3). Colchicine is the mainstay of FMF treatment due to its proven efficacy for reducing frequency, severity and duration of attacks in most patients and prevention from amyloidosis (4).

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ozkan VARAN

Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, 06100 Ankara, TURKEY

Tel: +90 312 305 40 77 Faks: +90 312 221 32 02 E-Posta: ozkanvaran84@gmail.com

Pyrin is believed to be a regulator of inflammation. Pyrin is mainly expressed in innate immune cells and plays a major role in the regulation of inflammation. Pyrin encoded by MEFV gene (5). The mutation in the MEFV gene located at the short arm of the 16th chromosome impairs the encoding of the pyrin protein. Pyrin regulates neutrophil and inflammasome activity (2,3). The N-terminal pyrin domain allows pyrin to interact with a CARD (ASC), an adaptor protein that mediates the proteolytic activation of caspase-1 in the inflammasomes (6).

Until now, numerous variants of the MEFV gene have been identified (7,8). While some of these are clinical, others are not significantly reflected in the phenotype (7). M694V, M680I, V726A on exon 10 and E148Q on exon 2 are the most frequently reported mutations (9,10). There are various publications in the literature on how MEFV gene variants are reflected in the phenotype. Patients with M694V homozygous mutation have been reported to have a more severe disease (11-13). However, there is no clear study of clinical correlation in other variants. In this study, we aimed to investigate the frequency and clinical correlation of MEFV gene variants.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patients

Electronic medical records of FMF cohort were retrospectively analyzed. FMF cohort was established in year 2010 and since then all patients who fulfilled Tel-Hashomer criteria have been registered at baseline, including data on demographic features, co-morbidities, clinical manifestations, detailed attack characteristics, treatment responses, disease complications, family history and MEFV mutations (14). Local ethics committee approved the study.

Patients over 18 years old with known MEFV gene results were included in the study. Demographic information, attack characteristics, treatment information and MEFV gene outcomes of the patients were analysed.

Age, gender and family history were recorded. Age of disease onset, age of diagnosis and age of treatment initiation were recorded. Peritonitis, pleuritis, arthritis, erythema, pericarditis and orchitis were recorded. Patients with amyloidosis were recorded. Colchicine-resistant patients defined as patients who received IL-1 antagonist treatment due to frequent attacks despite receiving maximum dose of colchicine.

Genomic DNA isolation from venous blood sample is performed using standard methodology. In MEFV gene analysis, M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, F479L, P369S, R202Q and E148Q variants are evaluated.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 Package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Chi-square

test, where appropriate, was used to compare these proportion different groups. Student T-test was used to compare onset of disease, age of diagnosis and age at treatment on different groups. A p-value equal or less than 0.05 is considered statistically significant.

RESULTS

A total of 605 patients were included in the study. Of these patients, 366 were female (60.5%) and 239 were male (39.5%). The mean age was 36.76 (± 11.01). The mean age of FMF onset was 16.03 (± 11.54), the mean age of FMF diagnosis was 24.86 (± 12.54), and the mean age of FMF treatment initiation was 25.18 (± 12.38). The clinical characteristic of attacks was presented in **table 1**. Amyloidosis was detected in twenty-five patients (4.1%). It was found that thirty-eight patients had frequent attacks despite using the maximum dosage of colchicine and thus received IL-1 antagonist treatment. FMF was detected in the 1st and 2nd degree relatives of 337 patients (65.5%). Family history could not be detected in 267 patients (44.1%).

Table 1 Clinical characteristic of patients

Fever N (%)	437 (71.8)
Peritonitis N (%)	526 (86.4)
Pleuritis N (%)	342 (56.2)
Arthritis N (%)	411 (67.5)
Myalgia N (%)	408 (67)
ELE N (%)	209 (34.3)
Orchitis N (%)	31 (5.1)
Pericarditis N (%)	33 (5.4)
Amyloidosis N (%)	25 (4.1)
Family history N (%)	337 (65.5)
Colchicine unresponsive N (%)	39 (6.4)
Age at diagnosis onset (\pm SD)	16.03 (11.54)
Age at diagnosis (\pm SD)	24.86 (12.54)
Age at treatment onset (\pm SD)	25.18 (12.38)

MEFV gene mutation was homozygous in 208 patients (34.1%), heterozygous in 158 patients (25.9%), compound in 243 patients (39.3%). MEFV gene analysis was negative in 50 patients (8.21%). The distribution of MEFV genotypes was presented in **table 2**.

In patients who had M694V mutation, arthritis and erysipelas were observed more frequently ($p=0.04$, $p=0.008$). No significant difference was detected in other attack types. It was found that M694V mutation did not cause any differences in terms of pericarditis and orchitis attacks. Increased family history of FMF was identified in M694V mutation ($p<0.001$). In patients with M694V mutation, it was found that age of onset of FMF symptoms, age of diagnosis, and age of treatment initiation were younger ($p=0.003$, $p=0.014$, $p=0.025$) (**Table 3**).

Table 2 The distribution of MEFV genotypes

One allele	N (%)	Two allele	N (%)
M694V/-	104 (17.07%)	M694V/M694V	178 (29.2%)
V726A/-	17 (2.79%)	M694V/V726A	46 (7.5%)
M680I/-	15 (2.46%)	M694V/M680I	63 (10.3%)
E148Q/-	12 (1.97%)	M694V/R761H	9 (1.47%)
R202Q/-	4 (0.65%)	M694V/M694I	4 (0.65%)
P369S/-	3 (0.49%)	M694V/R202Q	4 (0.65%)
F479L/-	1 (0.16%)	M694V/E148Q	31 (5.09%)
A744S/-	1 (0.16%)	M694V/A744S	2 (0.32%)
R761H/-	1 (0.16%)	V726A/V726A	4 (0.65%)
		V726A/M680I	19 (3.11%)
negative	50 (8.2%)	V726A/F479L	3 (0.49%)
		V726A/E148Q	2 (0.32%)
		M680I/M680I	21 (3.4%)
		M680I/R761H	3 (0.49%)
		M680I/E148Q	3 (0.49%)
		M694I/E148Q	2 (0.32%)
		F479L/F479L	2 (0.32%)
		E148Q/E148Q	1 (0.16%)
		R202Q/R202Q	1 (0.16%)
		P369S/P369S	1 (0.16%)
		P369S/E148Q	2 (0.32%)

The results were analysed after being divided into subgroups according to MEFV gene type. Arthritis and erysipelas were more frequently observed in M694Vhomozygous ($p<0.001$, $p<0.001$). No significant difference was detected in other attack types. In patients with M694Vhomozygous, it was found that age of onset of symptoms, age of diagnosis and age of treatment initiation were younger ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). It was found that colchicine resistance was higher in patients with M694Vhomozygous ($p<0.001$). (Table 4)

In patients with M694Vhomozygous, frequency of amyloidosis was higher ($p<0.001$). The risk of developing amyloidosis was higher in M694Vhomozygous (Odds ratio 7.46, 95% confidence interval: 2.92-19.05). Of the patients with amyloidosis, four had M694V/M680I, two had M680I/M680I mutations. However, in patients with these two mutations, no increase in the risk of amyloidosis was detected. (Table 4)

DISCUSSION

FMF was found to be correlated with the mutation in MEFV gene. MEFV is located at the short arm of chromosome 16 and encodes pyrin protein (3). Pyrin protein is involved in the regulation of inflammation. Pyrin-related proteins interact with ASC and create inflammasome response (15). Because of the mutation in MEFV gene, uncontrolled inflammation develops (16).

Until today, over 300 gene polymorphisms have been identified, but while some of them were found to be associated with clinical picture, some did not have any clinical significance (7). It was found that patients with M694V gene mutation had a more severe disease course.

Table 3 Clinical features associated with MEFV gene variants

	A	B	C	P
Fever (%)	73.2	71.4	77.8	0.8
Peritonitis(%)	85.9	89	92.6	0.48
Pleuritis (%)	59.2	54.9	40.7	0.14
Arthritis (%)	71.4	58.2	66.7	0.04
ELE (%)	38.8	25.3	18.5	0.008
Myalgia (%)	67.6	61.5	74.1	0.38
Orchitis (%)	5.4	2.2	7.4	0.36
Pericarditis (%)	5.4	3.3	7.4	0.61
Amyloidosis (%)	5.2	2.2	0	0.23
Family History (%)	62.4	44	22.2	<0.001
Colchicine Unresponsive (%)	7.7	5.5	0	0.25
Age at disease onset (\pm SD)	14.7 (11.1)	19.1 (12.3)	18.1 (12.6)	0.003
Age at diagnosis (\pm SD)	23.7 (12.7)	27.1 (12.2)	29.2 (12.2)	0.014
Age at treatment onset (\pm SD)	24.1 (12.5)	27.2 (12.2)	29.2 (12.3)	0.025

A: M694V / (M694V, M680I, V726A, R761H, A744S, M694I, E148Q, R202Q, P369S, F479L, negative)

B: (M680I, V726A, R761H, A744S, M694I) / (M680I, V726A, R761H, A744S, M694I, E148Q, R202Q, P369S, F479L, negative)

C: Other exon variant

Table 4 Clinical features associated with MEFV gene variants

	A	B	C	D	E	F	G	p
Fever (%)	78.2	63.5	75.4	68.8	70.8	72.1	77.8	0.21
Peritonitis (%)	84.9	84.6	89.7	81.3	89.6	88.4	92.6	0.68
Pleuritis (%)	64.8	52.9	57.9	53.1	58.3	51.2	40.7	0.17
Arthritis (%)	82.7	62.5	66.7	56.3	62.5	53.5	69.1	<0.001
ELE (%)	54.2	25	33.3	18.8	31.3	18.6	18.5	<0.001
Myalgia (%)	67.0	73.1	65.1	62.5	62.5	60.5	74.1	0.66
Orchitis (%)	7.3	4.8	3.2	6.3	2.1	2.3	7.4	0.57
Pericarditis (%)	6.1	5.8	4	6.3	4.2	2.3	7.4	0.92
Amyloidosis (%)	10.6	0	3.2	0	4.2	0	0	<0.001
Family History (%)	66.5	66.3	52.4	65.6	43.7	44.2	32.2	<0.001
Colchicine Unresponsive (%)	14.5	1	4.8	3.1	4.2	7	0	<0.001
Age at disease onset (±SD)	10.3 (9.7)	18.5 (10.5)	15.5 (10.8)	23.6 (11.3)	20.1 (14.2)	18 (9.78)	18.4 (12.6)	<0.001
Age at diagnosis (±SD)	19.2 (12.9)	27 (11.4)	25.4 (11.6)	31.4 (11.7)	29.2 (13.7)	24.6 (9.9)	29.2 (12.2)	<0.001
Age at treatment onset (±SD)	19.7 (12.7)	26.9 (11.3)	26.1 (11.4)	32.2 (11.06)	29.4 (13.4)	24.5 (10.1)	29.2 (12.3)	<0.001

A: M694 homozygous mutation **B:** M694V heterozygous mutation **C:** M694V / (M680I, V726A, R761H, A744S, M694)

D: M694V / (E148Q, R202Q, P369S, F479L) **E:** (M680I, V726A, R761H, A744S, M694I) / (M680I, V726A, R761H, A744S, M694I)

F: (M680I, V726A, R761H, A744S, M694I) / (negative, E148Q, R202Q, P369S, F479L) **G:** other exon variant

This is thought to be related particularly to the location of the mutation at the C-terminal B30.2 domain of the pyrin protein. This domain was shown to be directly related to caspase and has a critically functional structure (13,17,18). Many studies were performed on the clinical significance of the other gene variants, and no clear information on their clinical significance could be revealed. In this study, the objective is to investigate the clinical correlation of the most frequently detected MEFV gene variants.

In our study, M694V mutation was the most frequently identified MEFV gene variant. In 72.4% of the patients, M694V mutation was found. In a study on 2246 FMF patients, M694V mutation was detected in 43.7% patients (16). Coşkun et al. reported that M694V mutation rate was 41.5% (19). In a study in Iran, M694V mutation rate was identified as 42.46% (20). In fifty patients (8.2%), MEFV gene mutation was found to be negative. This can be due to rare gene variants or unidentified polymorphisms.

In our study, it was found that patients with M694V mutations had more arthritis and erysipelas attacks. No significant difference was detected in other attack types. No difference was detected in terms of the duration and severity of attacks. It was found that patients with M694V mutation had more FMF family history. Similarly, Kasifoglu et al. stated that those who had M694V homozygous mutation have more family history (16). In our study, no difference was detected in terms of the attack types, severity, and duration. It was reported that V726A and E148Q mutations

combined is the risk of severe disease, but no such thing was detected in our study (1). It was reported that those with K695R, P369 and M680I mutations are severe disease (21). In our study no result significant with these can be detected. M680I homozygous and M694V-M680I compound mutations were reported to cause a disease more severe than M694V homozygous mutation (22). In our study, it was found that for patients with M694V mutation, age of symptom onset, diagnosis and age of treatment onset were found to be smaller. It was shown that for patients with M694V, the age of onset is earlier (23). Similarly, Kasifoglu et al. reported that M694V mutation was more frequent who had symptoms before 18 years old (16).

In our study, it was found that patients with M694V mutations had more frequent arthritis and erysipelas attacks. It was found that the attacks were more frequent in patients with M694V homozygous (9). Kasifoglu et al. have found that arthritis attacks were frequent in those with M694V mutation (16). Erysipelas attacks were more frequently reported in M694V homozygous (24,9,16). In our study, no significant difference was detected in other attack types. In a study on Armenian FMF patients, no difference was detected in terms of the attack types between those with M694V homozygous, M694V-V726A compound and M694V-M680I compound mutations (25). In our study, colchicine resistance was detected more frequently in M694V homozygous. Similarly, Soylemezoğlu et al. was found that response to colchicine was weaker in M694V homozygous mutation (26). In our study, it was found that patients with M694V mutations

had increased risk of amyloidosis. In a study with 400 amyloidosis patients, the M694V homozygous mutation rate was found to be higher (27). In numerous studies, patients with M694V homozygous mutation have been reported to have an increased risk of amyloidosis (16,27-29).

Our study had some limitations. The number of MEFV variants used in the study were limited, it was not possible to compare the clinical characteristics of more variants. As our study was single-centre, most of the patients were from the central Anatolia region of Turkey. Thus, it might not reflect the whole population. Simultaneous presence of spondylitis and vasculitis was not investigated.

In conclusion, homozygous M694V mutation leads to severe disease. There was no clinical variability in other MEFV gene variants.

Conflict of Interest None of authors reported conflict of interest with pharma agencies.

REFERENCES

- Gershoni-Baruch R, Brik R, Shinawi M, Livneh A (2002) The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 10 (2):145-149. doi:10.1038/sj.ejhg.5200776
- Ben-Chetrit E, Touitou I (2012) The impact of MEFV gene identification on FMF: an appraisal after 15 years. *Clin Exp Rheumatol* 30 (3 Suppl 72):S3-6
- French FMFC (1997) A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 17 (1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25
- Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A et al. (2007) Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 34 (7):1540-1544
- Chae JJ, Cho YH, Lee GS et al. (2011) Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1beta activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity* 34 (5):755-768. doi:10.1016/j.immuni.2011.02.020
- Martinon F, Burns K, Tschopp J (2002) The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10 (2):417-426
- Infevers (2018) The registry of familial Mediterranean fever (FMF) and hereditary autoinflammatory disorders mutations. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.
- Fujikura K (2015) Global epidemiology of Familial Mediterranean fever mutations using population exome sequences. *Mol Genet Genomic Med* 3 (4):272-282. doi:10.1002/mgg3.140
- Olgun A, Akman S, Kurt I, Tuzun A, Kutluay T (2005) MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 25 (4):255-259. doi:10.1007/s00296-003-0433-x
- Yalcinkaya F, Cakar N, Misirlioglu M et al. (2000) Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial Mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 39 (1):67-72
- Ece A, Cakmak E, Uluca U et al. (2014) The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int* 34 (2):207-212. doi:10.1007/s00296-013-2858-1
- Jarjour RA (2010) Familial Mediterranean fever in Syrian patients: MEFV gene mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Biol Rep* 37 (1):1-5. doi:10.1007/s11033-009-9475-9
- Dewalle M, Domingo C, Rozenbaum M et al. (1998) Phenotype-genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever (FMF). *Eur J Hum Genet* 6 (1):95-97. doi:10.1038/sj.ejhg.5200170
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. (1997) Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 40 (10):1879-1885. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>3.0.CO;2-M
- Taskiran EZ, Cetinkaya A, Balci-Peynircioglu B, Akkaya YZ, Yilmaz E (2012) The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins. *J Cell Biochem* 113 (11):3536-3546. doi:10.1002/jcb.24231
- Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I et al. (2014) Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 53 (4):741-745. doi:10.1093/rheumatology/ket400
- Chae JJ, Wood G, Masters SL et al. (2006) The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (26):9982-9987. doi:10.1073/pnas.0602081103
- Pasa S, Altintas A, Devencioglu B et al. (2008) Familial Mediterranean fever gene mutations in the Southeastern region of Turkey and their phenotypical features. *Amyloid* 15 (1):49-53. doi:10.1080/13506120701815456
- Coskun S, Kurtgoz S, Keskin E, Sonmez F, Bozkurt G (2015) Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 94 (4):629-635
- Bonyadi MJ, Gerami SM, Somi MH, Dastgiri S (2015) MEFV mutations in Northwest of Iran: a cross sectional study. *Iran J Basic Med Sci* 18 (1):53-57
- Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F (2017) MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene* 626:9-13. doi:10.1016/j.gene.2017.05.013
- Cattan D, Dervichian M, Thomas M, Dode C, Touitou I (2001) MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in North African Jews and Armenians with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J* 3 (11):803-804
- Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y et al. (1998) Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 77 (4):268-297
- Kone Paut I, Dubuc M, Sportouch J, Minodier P, Garnier JM, Touitou I (2000) Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)* 39 (11):1275-1279
- Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C et al. (1999) MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 65 (1):88-97. doi:10.1086/302459
- Soylemezoglu O, Arga M, Fidan K et al. (2010) Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 37 (1):182-189. doi:10.3899/jrheum.090273
- Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S (2012) Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene* 492 (1):285-289. doi:10.1016/j.gene.2011.10.012
- Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M et al. , International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean F (2007) Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 56 (5):1706-1712. doi:10.1002/art.22507
- Ong FS, Vakil H, Xue Y et al. (2013) The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet* 84 (1):55-59. doi:10.1111/cge.12029

ACUTE KIDNEY INJURY AFTER HIP FRACTURE SURGERY AND ITS IMPACT ON MORTALITY

KALÇA KIRIĞI CERRAHİSİ SONRASI AKUT BÖBREK HASARI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

Selma ALAGÖZ

University of Health Sciences, Bagcilar Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Istanbul, Turkey

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187 Sayfa/Page :167-173

Geliş Tarihi / Submitted : Şubat 2019 /February 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Mayıs 2019 / May 2019

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute kidney injury is a serious complication after major surgery, which may lead to increased morbidity and mortality. The objective of our study was to identify the possible risk factors for renal dysfunction after hip fracture surgery and the impact of acute kidney injury on the short and long-term clinical outcomes.

MATERIAL AND METHOD: Our retrospective study was conducted between March 2012 and November 2017 on 238 patients who underwent hip fracture surgery. At admission, clinical and biochemical parameters were measured and acute kidney injury was defined according to the Acute Kidney Injury Network criteria. The impacts of acute kidney injury on short and long-term mortality were investigated.

RESULTS: Of the 238 patients, 47 (19.7%) developed acute kidney injury during hospitalization and 165 (69.3%) died after a mean follow-up period of 22.1±19.9 months. The overall mortality rate was 38.2%, 54.2%, 61.8%, 65.1%, and 68.1% at 1, 2, 3, 4 and 5-years, respectively. The baseline serum creatinine level, hemoglobin level, number of transfused erythrocytes, presence of chronic kidney disease or more than one comorbidity were independent risk factors for acute kidney injury. Patients with acute kidney injury during hospitalization had significantly higher rates of short- and long-term mortality than those without acute kidney injury. After multivariable adjustment, only chronic kidney disease emerged as an independent predictor for acute kidney injury, while congestive heart disease and longer preoperative hospitalization were the risk factors for short-term mortality.

CONCLUSION: Acute kidney injury is a frequent complication in patients undergoing hip fracture surgery and is independently associated with increased short- and long-term mortality.

Keywords: Acute kidney injury, comorbidity, hip fracture, mortality.

ÖZET

AMAÇ: Akut böbrek hasarı, büyük cerrahiler sonrası artmış mortalite ve morbiditeye yol açabilen önemli bir komplikasyondur. Çalışmamızda kalça kırığı cerrahisi sonrası, böbrek fonksiyon bozukluğu için olası risk faktörlerinin ve akut böbrek hasarının kısa ve uzun dönem klinik sonuçlar üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart 2012-Kasım 2017 tarihleri arasında, kalça kırığı nedeniyle ameliyat edilen 238 hasta retrospektif olarak incelendi. Başvuru esnasındaki klinik ve biyokimyasal parametreler kaydedildi ve akut böbrek hasarı "Acute Kidney Injury Network" kriterlerine göre tanımlandı. Akut böbrek hasarının kısa ve uzun dönem mortalite üzerine etkileri araştırıldı.

BULGULAR: Hastanede yattıkları sürede 238 hastanın 47'sinde (%19.7) akut böbrek hasarı gelişti ve tüm takip süresince 165 (%69.3) hasta öldü. Ortalama takip süresi 22.1 ± 19.9 aydı. Mortalite oranları 1, 2, 3, 4 ve 5. yıllarda sırasıyla %38.2, %54.2, %61.8, %65.1 ve %68.1 bulundu. Bazal serum kreatinin ve hemoglobin düzeyleri, eritrosit transfüzyon sayısı, kronik böbrek hastalığı ve birden fazla komorbidite varlığı, akut böbrek hasarı için bağımsız risk faktörleriydi. Hastane yatışı sırasında akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, gelişmeyenlere oranla, kısa ve uzun dönem mortalite oranları anlamlı derecede yüksekti. Çok değişkenli analize göre, sadece kronik böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı için bağımsız bir risk belirleyicisi iken; konjestif kalp hastalığı ve daha uzun operasyon öncesi yatış süresi, kısa dönem mortalite için risk belirleyicisiydi.

SONUÇ: Kalça kırığı cerrahisi sonrası akut böbrek hasarı sık görülen bir komplikasyondur ve kısa ve uzun dönem mortalitede artış ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, komorbidite, kalça kırığı, mortalite

INTRODUCTION

Hip fractures constitute a leading cause of hospital admissions and length of stay among the elderly patients. They are associated with functional impairments and major disabilities and result in high rates of hospitalization

and mortality (1). The estimated mortality rate associated with hip fractures is 5-10% within one month and 12-37% at one year, depending on both the pre- and post-fracture health status. The excess mortality following hip fracture is sustained for several years and comorbidities

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Selma ALAGÖZ

University of Health Sciences, Bagcilar Training and Research Hospital Bahçelievler mahallesi, Güneş sokak, No: 9/16, 34180, Bahçelievler, Istanbul, Turkey
Tel: +90 212 440 40 00 Gsm: +90 505 2251083, E-posta: alagozelma@yahoo.com

such as cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, dementia, malnutrition, infection, and thromboembolism increase the hip fracture-related mortality rate (2-5).

Acute kidney injury (AKI) is a common morbidity in hospitalized patients and is a frequent complication after hip fracture surgery. Electrolyte imbalance and chronic kidney disease (CKD) are related to in-hospital mortality, and preoperative renal dysfunction is associated with long-term mortality in patients with a hip fracture (4,6,7). However, few studies have examined the impact of AKI on long-term mortality in elderly patients after hip fractures.

The aim of this study was to identify the patients with renal injury after total hip fracture surgery and to detect the possible risk factors. In addition, we investigated the potential role of AKI as a predictor of short- and long-term mortality following hip fracture surgery.

MATERIAL AND METHODS

Our single-center, retrospective study included a cohort of 238 patients (86 males, 152 females) who underwent hip fracture surgery. Approval of the local medical ethics committee was obtained prior to the study. The inclusion criteria were to be of age ≥ 55 years, have first time experience with hip fracture, and to have undergone hip fracture surgery between March 2012 and November 2017. Patients with a previously diagnosed end-stage renal disease on renal replacement therapy, a history of hip disease or fracture or patients with a follow-up period of less than one year were excluded.

Demographic and biochemical data, including age, gender, height, weight, blood pressure, smoking habit and alcohol use was retrieved from the patient files. Hemoglobin, leukocyte, platelet levels and biochemical parameters such as albumin, sodium, potassium, urea, and creatinine levels at admission were defined as baseline, daily and discharge blood values. The American Society of Anesthesiologists (ASA) score, operative time, type of anesthesia, intensive care stays, the number of transfused erythrocytes and the length of pre- and postoperative stay were assessed. Data on comorbidities such as diabetes, CKD, hypertension, heart failure, and history of a coronary artery disease (CAD) or cerebrovascular accident (CVA) were also obtained from the records.

Baseline and follow-up creatinine levels were monitored and AKI was defined according to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification based on the changes in the serum creatinine level (8). AKI was defined as an absolute increase in the serum creatinine level of more than or equal to 0.3 mg/dL, or a percentage increase in serum creatinine of more than or equal to 50% within the first 48 hours. The urine output criterion for AKI was not used in the present study. The absolute changes in serum creatinine were calculated according to the peak and baseline creatinine levels.

Chronic kidney disease was diagnosed in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <60 mL/min per 1.73 m² for a period of more than three months, based on the guidelines of the National Kidney Foundation (9). The glomerular filtration rate (GFR) was calculated based on the demographic and biochemical variables using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula:

$$186 \times \text{serum creatinine}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} (\times 1.212 \text{ if African-American}), \times 0.742 \text{ if female} (10).$$

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation, and categorical variables were expressed as numbers and percentages. The patients were categorized according to the presence of AKI and mortality. Categorical variables were compared using the χ^2 or Fisher exact test, when appropriate. Continuous variables were first analyzed for normality by examining the histograms and normal Q-Q plots, and were then compared using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, when appropriate. Thus, factors associated with AKI and mortality were investigated. The odds ratios (ORs) for AKI were determined by crude and multivariate logistic regression analyses. To assess the impact of AKI on mortality, we used crude and multivariate binomial logistic regression analyses. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and were analyzed using the log-rank tests. All tests were performed using the SPSS for Windows v.17.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). P values of <0.05 were deemed to indicate statistical significance.

RESULTS

The mean age of the patients was 78.9 ± 8.6 (range: 55-96) years. There were 72 (30.3%) patients with diabetes, 70 (29.4%) with CKD, 160 (67.2%) with hypertension, 69 (29.0%) with a congestive heart disease (CHD), 47 (19.7%) had a history of CAD and 23 (9.7%) had a history of CVA. The mean length of follow-up was 22.1 ± 19.9 months.

The Incidence And Predictors Of AKI

In total, 47 patients (19.7%) developed AKI during hospitalization according to the AKIN criteria: 31 patients were classified as AKIN Stage 1, nine as Stage 2 and seven as Stage 3. One patient progressed to AKI requiring dialysis. The comparisons of the demographic, laboratory, and clinical characteristics of the patients with and without acute renal failure are shown in **Table 1**.

The preoperative serum urea and creatinine levels were higher, and the hemoglobin level was lower in patients with AKI. The preoperative serum sodium level was lower in patients who had AKI, however, that association had a borderline statistical significance. Postoperative serum albumin level was lower (2.9 ± 0.4 vs. 3.1 ± 0.4 , $p=0.039$) and postoperative first day potassium level was higher (5.0 ± 0.8 vs. 4.7 ± 0.6 , $p=0.027$) in patients who had

AKI. The number of transfused erythrocytes was higher in patients with AKI. Patients with AKI had a higher prevalence of CKD and more than one comorbidities. Multivariate logistic regression analysis revealed that CKD (OR: 0.187, 95% CI: 0.037-0.950, p=0.043) was significantly associated with the occurrence of AKI.

Table 1 Baseline characteristics and clinical outcomes of the patients

	AKI (n=47) Mean±SD	Non-AKI (n=191) Mean±SD	p*
Age (years)	80.1±7.4	78.6±8.8	0.219
Gender (male), n (%)	18 (38.3)	68 (35.6)	0.737
BMI (kg/m ²)	26.5±4.6	25.8±4.5	0.422
Hypertension, n (%)	35 (76.1)	125 (66.1)	0.220
Diabetes, n (%)	19 (41.3)	53 (28.0)	0.108
CAD, n (%)	12 (25.5)	35 (18.5)	0.309
CHD, n (%)	19 (41.3)	50 (26.6)	0.070
CKD, n (%)	27 (57.4)	43 (22.5)	<0.001
CVA, n (%)	6 (13.0)	17 (9.0)	0.414
Comorbidities >1, n (%)	34 (72.3)	105 (55.0)	0.033
Systolic BP (mmHg)	126.4±14.5	122.2±14.8	0.083
Diastolic BP (mmHg)	73.3±9.7	73.0±9.3	0.836
Hemoglobin (g/dL)	11.2±1.6	11.9±2.0	0.026
Leukocyte (10 ³ /mm ³)	10.8±4.4	11.2±4.4	0.663
Urea (mg/dL)	67.5±37.6	56.7±28.5	0.032
Creatinine (mg/dL)			
Baseline	1.5±0.9	1.1±0.6	0.013
Peak	2.4±1.5	0.9±0.5	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	59.1±37.5	70.9±31.7	0.028
Albumin (g/L)	3.7±0.4	3.9±0.4	0.302
Sodium (mmol/L)	137.5±4.6	138.8±4.0	0.052
Potassium (mmol/L)	4.7±0.8	4.7±0.7	0.939
ASA score	2.7±0.7	2.7±0.6	0.516
Surgery type (replacement), n (%)	22 (46.8)	97 (50.8)	0.745
Type of anesthesia (general), n (%)	6 (12.8)	17 (8.9)	0.414
Duration of anesthesia (minutes)	89.6±36.5	97.5±33.6	0.157
Need for intensive care, n (%)	18 (38.3)	104 (54.5)	0.052
Number of transfused RBCs(units)	1.1±1.0	0.8±0.9	0.035
Pre-op length of stay (days)	6.4±3.3	7.0±4.6	0.401
Post-op length of stay (days)	7.7±9.9	5.9±4.3	0.218
Overall length of stay (days)	14.1±10.5	12.9±6.5	0.445
First-month mortality, n (%)	10 (21.3)	15 (7.9)	0.014
First-year mortality, n (%)	25 (53.2)	66 (34.6)	0.029
Long-term mortality, n (%)	39 (83.0)	126 (66.0)	0.023

*Significant p values are written in bold

AKI: acute kidney injury, ASA: American Society of Anesthesiologists, BMI: body mass index, BP: blood pressure, CAD: coronary artery disease, CHD: congestive heart disease, CKD: chronic kidney disease, CVA: cerebrovascular accident, eGFR: estimated glomerular filtration rate, RBC: red blood cell.

Acute kidney injury significantly affected the short- and long-term outcomes. Patients with AKI had higher rates of mortality at the first month (21.3% vs. 7.9% respectively, $p=0.014$), at the first year (53.2% vs. 34.6% respectively, $p=0.029$) and in the long-term (83.0% vs. 66.0% respectively, $p=0.023$).

Table 2 Characteristics of the patients according to overall survival status

	Survivors (n=73) Mean±SD	Non-survivors (n=165) Mean±SD	p*
Age (years)	76.3±9.3	80.0±8.0	0.002
Gender (male), n (%)	29(39.2)	57 (34.8)	0.561
BMI (kg/m ²)	27.1±4.6	25.6±4.5	0.044
Hypertension, n (%)	50(68.5)	110 (67.9)	1.000
Diabetes, n (%)	21(28.8)	51 (31.5)	0.760
CAD, n (%)	18(24.7)	29 (17.8)	0.223
CHD, n (%)	16(22.2)	53 (32.7)	0.121
CKD, n (%)	15(20.3)	55 (33.5)	0.046
CVA, n (%)	3(4.2)	20 (12.3)	0.060
Comorbidities >1, n (%)	41(55.4)	98 (59.8)	0.571
Systolic BP (mmHg)	121.2±12.3	123.8±15.7	0.184
Diastolic BP (mmHg)	72.1±9.9	73.4±9.1	0.343
Hemoglobin (g/dL)	12.6±1.8	11.4±1.8	<0.001
Leukocyte (10 ³ /mm ³)	11.2±4.7	11.0±4.3	0.730
Urea (mg/dL)	52.5±27.0	61.7±31.9	0.023
Creatinine (mg/dL)			
Baseline	1.1±0.5	1.2±0.7	0.049
Peak	1.1±1.0	1.3±0.9	0.173
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	74.6±33.6	65.9±32.7	0.059
Albumin (g/L)	4.0±0.4	3.8±0.5	0.034
Sodium (mmol/L)	139.2±3.1	138.3±4.5	0.083
Potassium (mmol/L)	4.6±0.7	4.7±0.7	0.247
ASA score	2.5±0.6	2.8±0.6	0.001
Surgery type (replacement), n (%)	74(50.3)	45 (49.5)	1.000
Type of anesthesia (general), n (%)	5(6.8)	18 (11.0)	0.354
Duration of anesthesia (minutes)	104.7±33.1	92.0±34.2	0.008
Need for intensive care, n (%)	28(37.8)	94 (57.3)	0.008
Number of transfused RBCs (units)	0.6±0.8	0.9±1.0	0.040
Pre-op length of stay (days)	6.8±5.0	6.9±4.1	0.858
Post-op length of stay (days)	5.7±3.4	6.5±6.7	0.334
Overall length of stay (days)	12.5±6.3	13.4±7.9	0.379
AKI, n (%)	8 (11.0)	39 (23.6)	0.023

*Significant p values are written in bold.

All given laboratory parameters are baseline values.

ASA: American Society of Anesthesiologists, BMI: body mass index, BP: blood pressure, CAD: coronary artery disease, CHD: congestive heart disease, CKD: chronic kidney disease, CVA: cerebrovascular accident, eGFR: estimated glomerular filtration rate, RBC: red blood cell.

Predictors Of First-Month Mortality

In our cohort, 25 patients (10.5%) died within the first month. The preoperative serum creatinine, postoperative first day white blood cell and potassium levels were significantly higher ($p=0.012$, $p=0.004$ and $p=0.037$, respectively), whereas the preoperative serum albumin and postoperative hemoglobin levels were significantly lower ($p=0.040$ and $p=0.038$ respectively) in patients who died during the first month. Patients who died during the first month had a significantly longer preoperative hospitalization period and higher need for intensive care ($p=0.021$ and $p=0.003$ respectively). The rate of mortality at the first month was higher in patients who were operated under general anesthesia and who had more erythrocyte transfusion ($p=0.021$ and $p=0.029$ respectively). In addition, the patients who died during the first month had a higher prevalence of CHD, CKD and AKI ($p=0.038$, $p=0.018$ and $p=0.014$, respectively). However, according to multivariate analysis, only the presence of CHD (OR: 0.056, 95% CI: 0.005-0.644, $p=0.021$) and longer preoperative hospitalization period (OR: 1.266, 95% CI: 1.027-1.464, $p=0.024$) were associated with first month mortality.

Predictors Of First-Year Mortality

During the study period, 91 patients died within the first year. The mean age was higher in the non-surviving patients ($p=0.007$). The preoperative serum urea, creatinine and potassium levels were significantly higher ($p=0.049$, $p=0.034$ and $p=0.044$, respectively), whereas the preoperative serum sodium and postoperative hemoglobin levels were significantly lower ($p=0.009$ and $p=0.008$ respectively) in the patients who died within the first year. The need for intensive care and the prevalence of CKD and AKI were higher among the patients who died within the first year ($p=0.016$, $p=0.019$ and $p=0.029$, respectively). Multivariate logistic regression analysis revealed that age (OR: 1.063, 95% CI: 1.009-1.120, $p=0.023$), preoperative sodium (OR: 0.892, 95% CI: 0.800-0.995, $p=0.041$) and postoperative hemoglobin (OR: 0.724, 95% CI: 0.545-0.962, $p=0.026$) levels were significantly associated with first-year mortality.

Predictors Of Long-Term Mortality

The characteristics of the patients according to clinical outcomes are shown in **Table 2**. Compared to the survivors, the body mass index (BMI), duration of anesthesia, baseline serum hemoglobin and albumin levels were lower, while the mean age, ASA score, the number of transfused erythrocytes and baseline serum urea and creatinine levels were higher among the non-survivors. In addition, the prevalence of CKD, AKI and the need for intensive care were significantly higher in the non-surviving patients. **Figure 1** shows the Kaplan-Meier survival probabilities for all-cause mortality based on AKI. Patients who developed AKI during hospitalization had significantly increased long-term mortality compared to those without AKI (log-rank test, $p=0.031$). During the study period, 165 patients died. The median time of death after discharge was nine months and 49 patients died within the first three months. Overall, the 1-year, 2-year, 3-year, 4-year and

5-year all-cause death rates were 38.2%, 54.2%, 61.8%, 65.1%, and 68.1%, respectively.

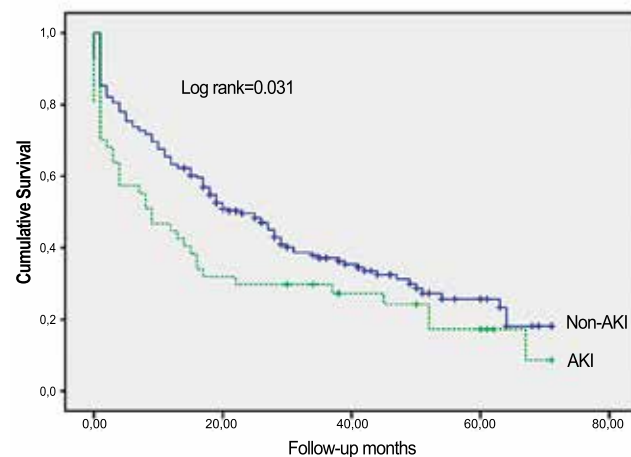


Figure 1 The effects of acute kidney injury after hip fracture surgery on long-term mortality

DISCUSSION

Studies show that AKI is associated with the duration of hospitalization, progression to chronic kidney disease, functional status in daily activities, and mortality risk in various populations (7,11,12). The short-term effects of AKI on the clinical outcomes in patients with hip fractures have been demonstrated in several studies, while the long-term impacts of AKI on survival have not been described well in this population.

In our cohort, AKI occurred in 19.7% of the patients according to the AKIN criteria.

Among AKI patients, most were classified as AKI Stage 1 (66.0%) and one patient progressed to AKI requiring dialysis. The reported incidence of AKI in elderly patients who underwent hip fracture surgery ranged from 15.3-24.4% (13-15). Elderly patients are particularly susceptible to developing AKI. Postoperative AKI is often multifactorial and may be caused by pre, peri, and postoperative factors. Baseline renal function, age, comorbidities, dehydration, nephrotoxic drugs, anemia, electrolyte imbalance and malnutrition are documented risk factors for AKI (5,13,16-19). In our study, the baseline serum levels of urea, creatinine, hemoglobin; postoperative serum levels of albumin, potassium; the number of transfused erythrocytes and the presence of CKD and comorbidities of more than one were significantly associated with an increased risk of AKI, whereas after multivariable adjustment, only CKD remained as an independent predictor, similar to outcomes from previous studies (6,11).

Studies have identified age, dementia, malnutrition, comorbidities, anemia, electrolyte imbalance, infection, prolonged hospital stay and duration of anesthesia as the predictors of mortality following hip fractures (5,6,12,14,19-23). In our study, the baseline serum

levels of creatinine, albumin, the postoperative levels of white blood cell, potassium, hemoglobin, the number of transfused erythrocytes, longer preoperative hospitalization period, the need for intensive care and the presence of CHD, CKD, AKI and general anesthesia were significantly associated with the first-month mortality. After multivariable adjustment, only CHD and a longer preoperative hospitalization period remained as independent predictors (11,12,24). Our first month mortality rate (10.5%) was consistent with those from other studies (3,5). We also found out that the first-year mortality was associated with the baseline serum levels of urea, creatinine, potassium, sodium, postoperative level of hemoglobin, age, the need for intensive care and the presence of CKD and AKI. However, multivariate analysis revealed that age, preoperative sodium and postoperative hemoglobin levels were significantly associated with first-year mortality, similar to previous studies (4,7,25).

Acute kidney injury not only results in increased short-term survival but also adversely affects the long-term survival (2,12,26). We confirmed that AKI after hip fracture surgery was associated with increased long-term mortality. Excess mortality inpatients following hip fracture was documented and the increased mortality risk might persist for several years after the event (12,26). Mortality is usually highest during the first year after hip fracture (26,27), as confirmed by our study. In our cohort, the rate of all-cause mortality was 38.2%, 54.2%, 61.8%, 65.1%, and 68.1% at 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th year, respectively. Our study suggests that age, ASA score, BMI, duration of anesthesia, the number of transfused erythrocytes and baseline serum urea, creatinine, hemoglobin and albumin levels were important predictors of long-term mortality, similar to previous studies (2-5,22,26). In addition, we confirmed that the prevalence of CKD, AKI and the need for intensive care were significantly higher in the non-surviving patients.

This study had several limitations. First, as an observational, retrospective study, there was an inherent design limitation. Second, AKI was defined according to increments in the serum creatinine level only, but not in urine output. Third, we do not know the causes of death of the participating patients. Finally, the contribution of each nephrotoxic medication to the development of AKI was not studied because the patients' daily medications and intraoperative drugs given could not be grouped due to high heterogeneity. As a matter of fact, polypharmacy was very common among our patients including angiotensin-converting enzyme inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs that are known to be associated with nephrotoxic effects. However, it was not possible to determine the individual contribution of these medications due to the multiplicity of combinations.

CONCLUSION

In summary, AKI is a mostly transient but frequently encountered complication after hip fracture surgery, and

is associated with increased length of hospital stay, treatment costs, mortality and morbidity. Our findings suggest that baseline renal function is an independent predictor for the development of AKI. It may be prudent to request a nephrology consultation at the time of admission for patients at high risk of AKI. The early diagnosis and prevention of AKI might be very important to improve survival in these patients because hip fractures in the elderly are associated with a marked increase in mortality. However, prospective studies should evaluate the relationship between AKI and clinical outcomes and the benefit of early diagnosis and preventive management of AKI in patients with hip fractures.

Acknowledgment: The author would like to thanks E. Tony Karakas for his efforts in editing of the manuscript.

Conflicts of Interest: The author declared no conflicts of interest.

Financial Support: No financial support has been received for this study.

REFERENCES

- 1.) Adunsky A, Mizrahi EH, Kaplan A, Purits E, Waitzman A, Arad M. Elevated blood urea, independent of glomerular filtration rate (GFR), confers increased risk of adverse functional outcome in elderly hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):174-8. Doi:10.1016/j.archger.2010.08.009
- 2.) Forsen L, Sogaard A, Meyer H, Edna T-H, Kopjar B. Survival after hip fracture: short-and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int.* 1999;10: 73-8. PMID:10501783
- 3.) Talsnes O, Hjelmstedt F, Dahl OE, Pripp AH, Reikerås O. Biochemical lung, liver and kidney markers and early death among elderly following hip fracture. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012;132:1753-58. Doi:10.1007/s00402-012-1611-7
- 4.) Hagino T, Ochiai S, Watanabe Y, et al. Hyponatremia at admission is associated with in-hospital death in patients with hip fracture. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013;133:507-11. Doi:10.1007/s00402-013-1693-x
- 5.) Petersen M, Jørgensen H, Hansen K, Duus B. Factors affecting postoperative mortality of patients with displaced femoral neck fracture. *Injury.* 2006;37:705-11. Doi:10.1016/j.injury.2006.02.046
- 6.) Khan SK, Rushton SP, Courtney M, Gray AC, Deehan DJ. Elderly men with renal dysfunction are most at risk for poor outcome after neck of femur fractures. *Age Ageing.* 2013;42:76-81. Doi:10.1093/ageing/afs152
- 7.) Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70. Doi:10.1681/ASN.2004090740
- 8.) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31. Doi:10.1186/cc5713
- 9.) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (suppl 1):S1-S266. PMID:1190457
- 10.) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers T, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from

- serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70. PMID:10075613
- 11.) Ulucay C, Eren Z, Kaspar EC et al. Risk factors for acute kidney injury after hip fracture surgery in the elderly individuals. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2012;3(4):150-6. Doi: 10.1177/2151458512473827
 - 12.) Hong SE, Kim TY, Yoo JH et al. Acute kidney injury can predict in-hospital and long-term mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *PlosOne.* 2017; 20;12(4):e0176259. Doi:10.1371/journal.pone.0176259
 - 13.) Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:254-73. Doi:10.1093/ndt/gfs380
 - 14.) Kayatas K, Sahin G, Tepe M, Kaya ZE, Apaydin S, Demirtunc R. Acute kidney injury in the elderly hospitalized patients. *Ren Fail.* 2014;36:1273-77. Doi:10.3109/0886022X.2014.934693
 - 15.) Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop.* 2014;5:402. Doi:10.5312/wjo.v5.i4.402
 - 16.) Bennet SJ, Berry OM, Goddard J, Keating JF. Acute renal dysfunction following hip fracture. *Injury.* 2010;41:335-38. Doi:10.1016/j.injury.2009.07.009
 - 17.) Hartly J. Prevention and Management of Acute Kidney Injury. *Ulster Med J.* 2014;83:149. PMID: 25484464
 - 18.) deGeus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012;5:102-8. Doi:10.1093/ckj/sfs008
 - 19.) Lewis JR, Hassan SK, Wenn RT, Moran CG. Mortality and serum urea and electrolytes on admission for hip fracture patients. *Injury.* 2006;37(8):698-704. Doi:10.1016/j.injury.2006.04.121
 - 20.) Seyedi HR, Mahdian M, Khosravi G et al. Prediction of Mortality in Hip Fracture Patients: Role of Routine Blood Tests. *Arch Bone Jt Surg.* 2015; 3:51. PMID: 25692170
 - 21.) Anderson S, Eldadah B, Halter JB et al. Acute kidney injury in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:28-38. Doi:10.1681/ASN.2010090934
 - 22.) Lopez-Martinez C, Tovar-Rivera E, Becerra-Laparra IK, Chavez-Tapia NC. Clinical impact of indirect markers of renal function in elderly patients with hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014;5(3):131-7. Doi:10.1177/2151458514542336.
 - 23.) Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-2462. Doi:10.1056/NEJMoa1012452.
 - 24.) Khan MA, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop.* 2013;37:2119-24 Doi:10.1007/s00264-013-2068-1
 - 25.) Pioli G, Barone A, Giusti A, et al. Predictors of mortality after hip fracture: results from 1-year follow-up. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18:381-87. PMID: 17167302
 - 26.) Ireland AW, Kelly PJ, Cumming RG. Risk factor profiles for early and delayed mortality after hip fracture: Analyses of linked Australian Department of Veterans' Affairs databases. *Injury.* 2015;46(6):1028-35. doi: 10.1016/j.injury.2015.03.006
 - 27.) Cameron ID, Chen JS, March LM, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):866-72. Doi:10.1359/jbmr.091029

HİPOFİZ ADENOMLARINDA RADYOTERAPİ RADIOTHERAPY FOR PITUITARY ADENOMAS

Gül GÜRSOY¹, Berrin DEMİRBAŞ ÇARMIKLI²

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

² TOBB ETÜ Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page : 174-180

Geliş Tarihi / Submitted : Mayıs 2017 / May 2017

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

Cerrahi teknik ve medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen önemli bir sayıda hipofiz adenomu endokrinolojik olarak aktif kalabilir, radyolojik olarak persistan hastalık sergileyebilir veya nüksedebilir. Radyoterapi bu ısrarcı adenom tiplerinde gün geçtikçe daha önemli bir tedavi modalitesi olmaktadır. Bu tedavi şekli ile endokrinolojik remisyon oranları değişken olmakla birlikte iyidir ve radyolojik tümör kontrol oranları yüksektir. Radyoterapi sonrası tümör tipi ve boyutu, verilen radyoterapi şekli ile uyumlu olmak üzere hipopitüitarizm en yüksek oranda, daha az oranlarda nörolojik ve vasküler komplikasyonlara rastlanmaktadır. Sonuç olarak diğer tedavi şekillerine refrakter hipofiz tümörlerinde minimal envaziv, emin ve efektif bir opsiyon olarak radyoterapi akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz tümörleri, radyoterapi

Hipofiz adenomları ön pitüiter hücrelerden kaynaklanan oldukça sık tümörler olup primer intrakraniyal lezyonların %10-20'sini kapsarlar. Fonksiyone ve non-fonksiyone olarak kabaca sınıflandırılan bu tümörlerde genellikle ilk tedavi seçenekleri cerrahi veya farmakolojik tedavidir, fakat bu tedavi seçenekleri başarısız olduğunda; adenom endokrinolojik olarak aktif olduğunda, ısrar eden radyolojik hastalık veya nüks varlığında radyoterapi-radyasyon tedavisi(RT) düşünülmür.

Hipofiz adenomlarında radyoterapinin adenomun büyümesini durdurmak, fonksiyone adenomlarda fazla hormon üretimini normal sınırlara getirebilmek ve bu amaçlara ulaşırken rezidüel normal hipofiz bezine, çevre vasküler ve nöronal yapılara hasar vermemek hedefleri vardır.

◆Radyoterapi iki şekilde uygulanabilir.

1)Fraksiyone RT:Genellikle 5-6 hafta süreyle haftada 5 gün multipl küçük dozlarda radyasyon verilir, bu şekilde tedavi zamanları arasında sağlıklı dokuların iyileşmesine izin verir. Farklı tipleri vardır:

ABSTRACT

Despite improvements in surgical technics and medical treatment a significant number of pituitary adenomas may remain endocrinologically active, may exhibit radiologically persistent disease or may recur. Day after day, radiotherapy in these persistent adenoma types, becomes an important treatment modality. Although with this type of treatment endocrinological remission rates are highly variable, they are good and radiological tumor control rates are high. After radiotherapy, depending on tumor type and size, radiotherapy type, hypopituitarism at the highest rate, and less likely neurological and vascular complications are found. As a result, in hypophysis tumors refractory to other treatment modalities, radiotherapy must be kept in mind as a minimally invasive, safe and effective option.

Keywords: Pituitary tumors, radiotherapy

a)Konvansiyonel RT:İki boyutlu RT olarak da bilinir. Hasta masada yatarken makine belirlenen açılardan radyasyon verir. Her seans 15-30 dakika sürer. Esas tedavi kısa sürmesine rağmen, ışının hedeflenmesi işlemi tüm zamanı alır

b)Konformal RT:Korformal RT, 3 boyutlu RT olarak da bilinir. Bilgisayar ve RT makineleri kullanılarak yüksek doz RT verilir.

c)Intensite module radyoterapi:Gelişmiş bir 3 boyutlu RT tipidir. Hasta etrafında hareket eden bilgisayar bağlantılı bir makine ile radyasyon verilir. Doktora ışınları biçimlendirme ve tümöre birkaç açıdan hedefleme şansı verir. Işınların gücü de ayarlanabildiğinden ve azaltılıp çoğaltıldığından çevredeki hassas normal dokulara ulaşan radyasyonu sınırlandırılabilir. Bu durum yan etkilerin azaltılmasında yardımcıdır.

2)Tek doz RT:Amaç yüksek doz radyasyonun verilebilmesidir. Küçük boyutta tümörlerin tedavisinde efektif

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Gül GÜRSOY

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye

Gsm: +90 532 423 54 40 **E-Posta:** gulgursoyyener@yahoo.com

ve emindir. Emniyet sınırlarını minimize etmek ve total hedef boyutunu mümkün olduğu kadar küçültmek niyetiyle doz hedeflenir.

Stereotaktik Işın Cerrahisi

Hipofiz adenomlarının radyoterapisinde önemli bir yer tutar. Yunanca "stereotaksi" uzayda hareket anlamına gelir. Nöroşirurji literatüründe küçük hedeflerin doğru olarak tespit edilebilmesi için bir referansa göre üç boyutlu koordinatların tespit edildiği yöntemler için kullanılmaktadır (1). Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef dokuya tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulamasıdır. Çok sayıda farklı açılardan ışın demetleri hedef hacme yönlendirilmekte, ışınların çıkışma bölgesinde yüksek dozlara çıkılırken hedef hacim dışındaki dokularda hızlı doz düşmesi gerçekleşmektedir, böylece normal hipofiz dokusuna daha az zarar verilir ve beynin kalan kısmının radyasyona maruziyeti azaltılır. Her bir tedavi seansı 30-90 dakikadır.

Tüm radyasyon dozu tek seansta verildiğinde stereotaktik radyocerrahi, birkaç seansta verildiğinde stereotaktik radyorepi (5-6 haftada küçük dozların verildiği 25-30 tedavi seansı) adı verilir. Klinikte her ikisi de birbirinin yerine geçmekte olup yazımızda stereotaktik ışın cerrahisi yerine stereotaktik radyasyonunun (SR) kullanılmasında fayda görülmüştür.

Tedavi öncesi, ışınların titiz kesinlikle hedeflenmesi için metal bir çerçeve başa küçük iğne veya çivilerle tutturulur. Bazen başı sıkı tutmak için çerçeve yerine yüz maskesi kullanılabilir. Daha sonra tomografi (CT) veya magnetik rezonans (MR) ile belirlenen tümörün tam lokasyonuna birçok farklı açıdan radyasyon fokuslanır. İki şekilde yapılır:

1) Bir makineden çıkan ince radyasyon ışınları kısa bir zaman süresinde yüzlerce açıdan tümöre hedeflenir. Her bir ışın tek başına zayıftır, fakat hepsi yüksek bir doza ulaşacak şekilde tümör içinde konverjans gösterirler. Bu makineye örnek olarak Gama Knife gösterilebilir.

2) Radyasyon üreten bir makine olan bir hareket eden Lineer Akseleratör kullanılır. Bu akseleratör bir bilgisayar tarafından kontrol edilir. Birçok ışını aynı anda vermek yerine makine baş etrafında hareket eder ve değişik açılardan tümöre radyasyon verir. Bu makineye örnek olarak CyberKnife, X-Knife, Linac ve Clinac gösterilebilir.

RT seçenekleri arasında seçim, bazı değerlendirmeleri kapsar:

-Kullanışlılık: Fraksiyone tedaviler 25-30 defada verilirken tek doz tedaviler kolaylık sağlar.

-Emniyet: Optik kiazma veya optik yolun diğer bölümleri gibi radyasyona hassas dokulara 3-5 mm'den daha yakın adenomlarda fraksiyone RT ile daha emniyetle tedavi yapılabilir, çünkü bu dokulara tek bir yüksek doz radyasyon körlüğe yol açabilir. 3cm çaplı ve daha büyük adenomlarda radyasyon alan dokunun büyük ol-

ması nedeniyle fraksiyone RT daha emniyetle kullanılır. Olağan dışı şekilli tümörlerde stereotaktik ışın cerrahisi tavsiye edilmemektedir.

-Terapötik cevap: Stereotaktik radyasyonun sonuçlarının tamamen efektif olana kadar aylar olsa da diğer radyasyon formlarından daha çabuk sonuç alındığını bildiren yayınlar vardır, ama randomize çalışmalar azdır ve 2 tip radyasyonu alan hasta popülasyonunda farklılıklar vardır. Optik yollar hasarlanabileceğinden, fraksiyone doz alan hastalarla kıyaslandığında tek bir yüksek doz tedavi alan hastalarda daha küçük adenomlar seçilmiştir (2).

-Tümörün durumu: Primer tedavide genellikle SR yönünde, rezistan veya nüks olgularında konvansiyonel RT yönünde bir eğilim vardır.

Cerrahi, hatta medikal tedavi ile kıyaslandığında hipersekresyon açısından radyasyona nispeten yavaş cevap RT'nin ciddi bir dezavantajıdır, ama adenom büyümesinin kontrolünde başarılıdır. Tüm radyasyon tiplerinde çok sayıda araştırma olmakla birlikte, yayınlar genellikle bir teknikle ilgili deneyimleri yansıtmaktadır. Bu nedenle de özellikle hipersekresyon söz konusu olduğunda değişik tekniklerin sonuçlarını kıyaslamak zor olmaktadır. Değişik radyasyon dozları ve hipersekresyonun kürü için kullanılan farklı biyokimyasal kriterler de bu zorluğa katkı yapmaktadır.

Gama Knife ile tedavi edilen 418'i mikst tip adenomlu (3), ve 40'ı Cushing hastalığı(4) vakalarında adenom boyutu ve eşlik eden farmakolojik tedavinin etkileri incelenmiştir(3). Büyük adenom boyutu düşük hormonal kontrol oranı(4), artmış yeni hormonal yeterlilik(3) ile ilişkili, fakat adenomun son boyutu ile ilişkisiz bulunmuştur(3). Radyasyon tedavisine eşlik eden somatostatin analogları veya dopamin agonistleri gibi farmakolojik tedaviler hormonal kontrol oranlarını ve hipopitüitarizm gelişme riskini negatif etkilemişlerdir ama adenom boyutunun kontrolünde değişiklik olmamıştır(3). Bu sonuçların değerlendirilmesi zordur, çünkü Cushing hastalarında kullanılan ketakonazol hipofizi etkilememesine rağmen Gama Knife etkinliğini azaltmaktadır(4). Bu nedenle RT öncesi farmakolojik tedavinin kesilmesini, ilaçların hipofize direkt etkileri de değerlendirilerek daha etraflıca düşünmek gerekir.

RT Sistemleri

Gama Knife:

Radyasyon vermek için radyoaktif izotop cobalt-60 kullanan bir stereotaktik ışın cerrahisi ünitesidir. Radyoaktif cobalt-60, foton olarak da isimlendirilen gama ışını veren alet içindedir. Hastaların metal çerçeve içine alınan başları ünite içine yerleştirilir ve intrakranial hedefe multipl küçük radyasyon ışını verilir. Kafa derisine metal çerçevenin iğneler ile tutturulması minimal invazivdir ama bu işlem bir kere ile sınırlıdır, çünkü her iğne uygulama sonrası küçük bir yara bırakır. Cobalt-60 gibi bir düşük enerji kaynağı ile doz verilmesi

yüksek bir doz gradienti gerektirir, hedefin periferine ulaşan doz, hedefin geometrik merkezine verilen dozun yarısı kadardır. Adenoma gönderilecek bu küçük ışınlar 200'den fazla açı ile yönlendirilebilirler ama her zaman her açı kullanılmaz. Stereotaktik ışın cerrahisi ile ilgili en çok araştırma Gama Knife ile yapılmıştır.

Lineer Akseleratör(LA):

En sık kullanılan radyasyon ünitesidir. Elektronları yüksek hıza çıkartıp enerjiyi foton olarak da bilinen yüksek enerjili X ışınlarına çevirir. Birçok teknolojik modifikasyonu vardır. Kompleks şekilli adenomları tedavi edilebilir. Üç boyutlu Korformal RT, IMRT ve fraksiyone SR'de kullanılır. Lineer Akseleratör ile tek büyük doz verilmesi single fraksiyon Stereotaktik radyocerrahi olarak adlandırılmaktadır. Hem fraksiyone hem de tek doz Stereotaktik ışın cerrahisi Lineer Akseleratör kullanır.

CyberKnife:

Hem büyük bir tek doz verilmesinde, hem de fraksiyone tedavide etkindir. Robotik bir kol üzerine monte edilen küçük bir LA kullanır. Bu kol, hasta etrafında hareket etme kolaylığını sağlar, böylece hasta kendini daha rahat hisseder. CyberKnife ile tedavi diğer modalitelerden daha çok zaman alır.

Proton Tedavisi:

Siklotron veya sinkrotron tarafından üreten yüksek enerjili proton partiküllerinin verilmesini kapsar. Protonlar atomların pozitif partikülleridir, hedefe çarptıklarında X-ışını salarlar. Protonlar içinden geçtikleri dokulara az zarar verirler, ancak belirli bir mesafe gittikten sonra enerjilerini verirler. Foton bazlı tedavilerle kıyaslandığında, çevre dokuların daha az ışın almasına neden olur, bu da yan etkileri azaltır. Proton Tedavisini kullanan merkezler azdır, çünkü tedavi pahalıdır ve komplekstir.

Non-Fonksiyone Hipofiz Adenomlarında RT

Etkileri çok yavaş ortaya çıktığından gonadotrop ve klinik olarak non-fonksiyone hipofiz adenomlarında primer tedavi olarak genellikle uygulanmaz. Transsfenoidal cerrahi sonrası rezidüel adenomların tekrar büyümesinin engellenmesinde faydalıdır. Eğer postoperatif 1. gün MRI büyük bir rezidüel adenomu ortaya çıkarırsa 1 ay sonra RT uygulanır, yoksa kararı vermek için MRI, cerrahi artefaktlardan kaçınmak niyetiyle operasyondan 3-6 ay sonraya ertelenmelidir.

Gonadotrop ve klinik olarak non-fonksiyone hipofiz adenomlarında RT şu durumlarda endikedir:

-Cerrahi sonrası kalan tümörlerde büyüme yüzdesi 5 yılda %30-60 olduğundan, cerrahi sonrası MRI ile rezidüel adenom saptanırsa RT önerilir(5). Sella ile sınırlı tümörler sella dışındakilerle kıyaslandığında daha az progresyon oranına sahiptirler(6).

-Rezidüel adenom cerrahi sonrası büyürse RT tavsiye edilir.

-MRI ile rezidüel adenom saptanmadığında adenomun nüksü 5 yılda %5 den az, 10 yılda %10-25'dir (5). Bu nedenle cerrahi sonrası küçük veya hiç adenom görülüyorsa RT endike değildir.

-Kavernöz sinüs, parasellar bölge, dorsum sella, klivus gibi yapılara invazyon gösteren adenomlarda RT düşünlür.

Radyasyonun tipini, rezidüel adenomun optik yollara yakınlığı ve boyutları tayin eder. Fraksiyone RT büyük veya optik yollara yakın adenomlarda uygulanır. Her iki tedavi ile 5-10 yılda % 90 vakada adenom boyutlarının kontrolü bildirilmiştir(7).

-Konvansiyonel RT:

Stereotaktik haritalama olmadan 23-25 günde, 1.8-2 Gy gibi günlük dozlarla toplam 45-50 Gy dozu uygulanır. Çok uzun süre bu tedavi şekli kullanıldığından araştırmaların çoğu konvansiyonel RT'e aittir. Adenom boyutları %90 vakada küçülür. Gerek konvansiyonel tedavi ve gerekse SR'de yan etkileri benzerdir. En sık yan etki hipopitüitarizmdir. Sonraki 5 yılda en az 1 pitüiter hormonda eksiklik görülme oranı %50'dir(8). Bulantı, halsizlik, tat ve koku alma duygularının kaybı ve radyasyon yerlerinde saç azalmasıdır. İlk ikisi 1-2 ayda, öbürleri 5 yılda düzelir. Nörolojik komplikasyonlar çok nadir ama daha ciddidir. Optik nöropati görülebilir (9). Artmış serebrovasküler hastalık az miktarda raporlanmıştır.

-SR:

Artık sık uygulanan yöntemdir. Adenom optik yollara 3-5 mm den uzaksa ve boyutları 3 cm'den küçükse SR düşünülmelidir. Doz 18-20 Gy dir. %90 hastada adenom boyutu azalmış veya stabil bulunmuştur(7). LA kullanılan bir çalışmada nörolojik hasar gözlenmemiştir(10), ama 68 hastalı bir çalışmada, 2 hastada saptanmıştır(11). Proton beam tedavi ile 1 hastada temporal lob nekrozu, 3 hastada yeni vizüel yetersizlik saptanmıştır(12).

Lineer akseleratör, gama ışını veya proton beam kullanılan non-fonksiyone adenomları olan 1621 hastalı bir çalışmada optik nöropati %1, diğer kranial sinir nöropatileri %1.3 özellikle hipotalamus ve temporal lobda olmak üzere parankimal beyin hasarı %0.8 saptanmıştır(13). Gama ışını kullanılan non-fonksiyone adenomu olan 100 hastalı bir çalışmada 45 ay sonra nörolojik hasar saptanmamıştır(14).

Kırk aydan sonra yapılan çalışmalarda hastaların 1/3'ünde hormonal yetersizlik saptanmıştır(10). Serebrovasküler hastalıktan ölüm riski tartışılmaktadır. Çoğu non-fonksiyone hipofiz adenomu olan 342 pitüiter tümörlü cerrahi müdahale sonrası RT alan hastada serebrovasküler hastalıktan ölüme RT suçlanmamıştır. Bu çalışmaya serebrovasküler komplikasyonların fazla olduğu düşünülen akromegali ve Cushing Hastalığı vakaları dahil edilmemiştir(15). 334 hastanın katıldığı bir başka çalışmada RT sonrası serebrovasküler hastalıktan ölüm riski 4.11 kat artmış olarak saptanmıştır(16).

Fonksiyone Hipofiz Adenomlarında RT:

Non-fonksiyone hipofiz adenomlarında RT'nin amacı tümör büyümesinin engellenmesi iken fonksiyone hipofiz adenomlarında radyasyonun amacı hem tümör büyümesinin durdurulması, hem de biyokimyasal kontroldür, bu nedenle daha yüksek doz radyasyon dozu gerektirir.

Kortikotrof hipofiz adenomlarında RT:

Cushing hastalığına neden olan kortikotrof hipofiz adenomlarında radyasyon tedavisi, cerrahi başlangıç tedavi olmadığında veya başarısız olduğunda düşünülür. Ayrıca çocuklarda; transsfenoidal cerrahi kadar başarılı olarak kabul edildiğinden primer tedavi olarak tavsiye edilmektedir. Esas hedef adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve dolayısıyla kortizol sekresyonunu normal getirmektir.

RT etkili olana kadar ökortizolizmi sağlamak için, adrenal enzim inhibitörlerinin(mitotan, metirapon veya ketokonazol gibi) verilmesi tavsiye edilmektedir.

Adenom optik yollara yakın değilse SR (20-25 Gy) ilk seçenektir, yakın ise Fraksiyone RT (Günlük 1.8-2 Gy gibi günlük dozlarla toplam 42-45 Gy) kullanılır.

SR ile %50 vakda kortizol sekresyonu normale gelir. Kortizol sekresyonunun normale gelmesi SR ile konvansiyonel tedaviye göre daha çabuktur (7.5-33 aya karşılık 18-42 ay). Gama Knife, LA veya proton beam ile sonuçlar aynıdır.

Makrokortikotrof hipofiz adenomlarında tüm RT modaliteleri ile büyüme %90-100 oranlarında durdurulmuştur. Ayrıca kür sağlanamayan hastalarda ve medial veya cerrahi adenalektomi seçeneklerinin kullanıldığı hastalarda RT ile Nelson sendromu insidensinin azaldığı raporlanmaktadır. Nelson Sendromu ile ilişkili kortikotrof hipofiz adenomları, radyasyona diğer kortikotrof adenomlardan daha az cevap vermektedirler.

RT'nin etkinliğine karar vermek için steroidogenez inhibitörleri 1-2 gün durdurulur ve 24 saatlik idrar kortizolü ölçülür.

-Konvansiyonel Tedavi:

Primer tedavide %80 çocukta (17) %15-53 adultlarda kür (18) bildirilmiştir. Ani ACTH ve kortizol azalmasına neden olan pitüiter cerrahi tersine RT'nin maksimal faydaları 9-12 ay önce görülmez, bu süre 18-24 aya kadar uzayabilir, ama çocuklar 3 ay gibi daha kısa sürede cevap verirler(17).

Sekonder tedavide 48-54 Gy gibi yüksek doz RT tedavisinin incelendiği 30 kişide remisyon oranı 6 ayda %20, 12 ayda %43 ve 60 ayda %83 olmak üzere belirlenmiştir. Hiçbir hastada rölaps görülmemiştir (19). 40 hastalık bir çalışmada 32 hastada 9 yıl içinde remisyon sağlanmıştır(20).

Gerek primer ve gerekse sekonder tedavilerinden yıllar

sonra GH veya TSH eksikliği %5'den az görülmüştür(18). 2-3 kez fraksiyone doz alan hastaların çoğunda uyarı testleri ile pitüiter yetmezlik saptanmıştır(21). Transsfenoidal cerrahinin yetersiz kaldığı hastalarda hipopitüitarizm daha sıktır. Bu hastaların %43-%57'sinde GH, %33'ünde 1 den fazla hormon eksikliği saptanmıştır(19). Cerrahi tedavi almış 6 çocuk ile yapılan bir çalışmada 5 çocukta, 2'si geçici olmak üzere GH yetmezliği saptanmıştır(22). Birkaç gün içinde 110 Gy alfa partikülü veya proton ışınımı verilen eksternal radyasyon tedavisi (23) veya 198Au veya 90Y interstisyel radyasyon (24) verilen hastalarda kür oranı daha yüksek bildirilmektedir. Ne yazık ki bu tedavilerde modalitelerinde hipopitüitarizm gibi yan etkiler daha yüksek görülmektedir.

-SR:

100 Gy(10.000rad) radyasyonun verildiği 60 Co Gama Knife veya LA sık kullanılan yöntemlerdir. Bir veya birkaç kez SR ile tedavi edilen 89 ACTH salgılayan adenomlu hastada yapılan bir çalışmada %83 oranla idrar kortizolü normalleşmiş ve nüks görülmemiştir(25). Başarısız cerrahi sonrası Gama Knife tedavisi ile 90 hastanın %54'ünde kür saptanmış, %20'sinde 5 yılda rekürrens gözlenmiştir(26).

Bir veya birkaç kez SR ile tedavi edilen 89 ACTH salgılayan adenomlu hastada yapılan bir çalışmada ölüm, görme sorunları gözlenmemiştir. Bazıları 10 yıldan sonra olmak üzere hastaların 2/3'ünde endokrin yetersizlik saptanmıştır(23). Başarısız cerrahi sonrası Gama Knife tedavisi ile 90 hastanın %22'sinde hormonal yetersizlik, %5'inde görme defekti veya 3,4, 6. sinir defisitleri görülmüş olup bunların 2'sinin daha önce konvansiyonel tedavi, 4'ünün Gama Knife aldıkları anlaşılmıştır(24). STR ile yan etki görülecek median 5 yılda, en erken 2 yılda görüldüğü belirtilmektedir(27).

Somatotrof Hipofiz Adenomlarında RT:

Akromegaliye neden olan kortikotrof hipofiz adenomlarında radyasyon tedavisi, cerrahi veya farmakolojik tedavi GH sekresyonunu (GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) veya nadiren adenoma büyümesini kontrol etmekte başarısız olduğunda düşünülür. SR (20-25 Gy) veya Fraksiyone RT (45-54 Gy) kullanılır. Her iki tedavi ile etkinlik eşit bulunmuştur.

-Konvansiyonel RT:

Serum GH ve IGF-1 konsantrasyonları senede %20 düştüğünden, çok yüksek düzeye sahip hastalarda 5-10 ng/mL'e 5-10 yıl veya daha fazla sürede varılır(28). 20 yılda 5ng/mL altında GH seviyesine %90'a yakın hastada, 2.5 ng/mL altına % 10-77 oranında ulaşılır(28). Bununla birlikte hedef olan 1ng/mL'den az GH konsantrasyonlarına 10 yılda %17 oranında inildiği bildirilmektedir(29). IGF-1 konsantrasyonlarının normalizasyonu 10 yılda %55- 70 olarak belirtilmektedir(30). 884 akromagelili hastanın RT sonrası GH düzeyi 2.5 ng/mL altına %22 oranda 2 yılda erişmiştir. 10 yılda bu oran %60, 20 yılda %77'dir. %63 hasta ise 10 yılda normal IGF-1 düzeyine sahip olmuşlardır(28).

10 yılda hastaların önemli bir kısmında bir veya daha çok pitüiter hormon eksikliği gelişir, o tarihten sonra insidans artar(28,31). En sık gonadotropin sonra ACTH sonra TSH eksikliği görülür. Bir çalışmada 10 yılda gelişen hormon eksiklikleri Gonatropin %18, ACTH %15 ve TSH %27 olarak bildirilirken (28), başka bir çalışmada 10 yılda Gonatropin eksikliği %80, ACTH eksikliği %82 ve TSH eksikliği %78 olarak raporlanmıştır (31). Son çalışmadaki yüksek oranlar hastaların, GH seviyeleri daha yüksek olan daha ciddi hastalar (ortalama 36 ng/mL) olmalarına bağlı olabilir Ayrıca son çalışmada ortalama radyasyon dozu da yüksektir (52 Gy). Kranial sinir palsileri, görme defektleri ve hafıza defisitleri nadirdir(31), genellikle doz yüksek kullanıldığında görülmektedir.

Sekonder intrakranial tümörler 10 yılda %1.7 oranında bildirilmiştir. Normal insanlarla kıyaslandığında, hipofize yönelik RT alanlarda risk oranı %16 kat olarak verilmektedir. Astrositoma, glioblastoma, meningioma, sarkomadan (32) ve artmış overall mortaliteden bahsetmektedirler(33).

-SR:

En çok çalışma Gama Knife (3) ile olmasına rağmen LA(34), Cyber Knife(35) ve proton tedavisi(36) ile etkinlikte eşit bulunmuştur. Tüm formlarda GH ve IGF-1'da azalma 5-10 yılda %50-60, 15 yılda %65-87 olmak üzere nispeten geçtir(3,34). GH konsantrasyonları daha düşük olan hastalar tedaviye daha hassastırlar(28). Tümörün lokal kontrol oranı %90-100'dür(34). Gama radyasyon alan akromegalik hastaların katıldığı çalışmalarda bazal GH <2.5 ng/mL, glukoz sonrası <1.0 ng/mL ve normal yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş IGF-1 baz alındığında 53-120 ay sonra kür oranları 5-10 yılda %46-60'dür(37). Tek doz protonla tedavi edilen 22 persistan akromegalik hastanın katıldığı çalışmada %59 hasta ortalama 42 ay sonra normal IGF-1 düzeylerine erişmişlerdir(38). Fraksiyone ve tek doz tedavi ile kür oranları adenomun boyutu azaldığında ve GH ile IGF-1 düzeyleri düşük olduğunda artmaktadır. Gama veya proton radyasyonu ile hipopitüitarizm oranları %40 civarındadır(37,38).

Laktotrof Hipofiz Adenomlarında RT:

RT'nin hedefi dopamin agonisti veya cerrahinin başarılı olamadığı vakalarda tümör boyutlarını küçültmektir. Mikroadenomlar makroadenomlardan tedaviye daha iyi cevap verirler, remisyon oranları sırasıyla %70 ve %30 olarak bildirilmektedir(39). Konvansiyonel RT ile SR etkinlikleri ve yan etkileri benzerdir. Fraksiyone ve tek doz tedavi eşit şekilde etkindir, büyümenin kontrolü %89-100 olarak bildirilmiştir(7,34). RT'nin hiperprolaktinemi üzerine etkisi değişkendir. Cevap için uzun yıllar geçmesinin gerekmesine ve çoğu hastada ek olarak dopamin agonistlerinin de kullanılmasına rağmen %50 hastada prolaktin (PRL) seviyesi normale gelmiştir(3,7).

Cerrahi tedavi sonrası 13'ü stereotactic radyocerrahi, 5'i fraksiyone stereotaktik radyoterapi ve 5'i konvansiyonel tedavi alan prolaktinomalı hastanın 2-6 yıl

izlendiği çalışmada sadece 1 hastada tümör boyutlarında artma, 2 hastada azalma görülmüş, diğerlerinde değişiklik gözlenmemiş. PRL seviyelerinde azalma görülmekle birlikte hiçbir hastada 20 µg/L altına inilmemiş, stereotactic radyocerrahi alan 13 hastanın 7'sinde PRL<500 µg/L saptanmış, diğer hastalarda bu sınıra erişilememiştir(40).

Yan etkiler olarak bulantı, halsizlik, tat ve koku duyu- larında azalma, radyasyon giriş yerlerinde saç azalması(41,42)görülür. Optik sinir hasarı belirlenmiştir(41). 10 yıl içinde hipofizer hormon eksikliği oranı %50'dir(43).

RT sonrası yan etkileri genel olarak şöyle sıralanabilir.

1)Hipopitüitarizm en sık durumdur. Fraksiyone radyasyon ile ACTH, TSH ve gonadotropinlerde yetersizlik 5 yılda %20, 10 yılda %30 oranında görülmüştür(7,28). Gama Knife ile tedavi edilen iki çalışmada radyasyondan 2-4 yıl sonra sırasıyla %21 ve %24 oranlarda bir veya daha çok pitüiter hormonda yetmezlik saptanmıştır(3,4). 10-15 yılda bu oranlar %80'e çıkmaktadır(20). Yüzde 16'sı Korformal RT, %83'ü SR alan 92 hastada ortalama 152.3 ayda %68 hipopitüitarizm, %5.4 görme defisitleri gözlenmiştir. Beyin nekrozu veya maligniteye rastlanmadığı belirtilmektedir(44).

2)Optik yolların hasarlanması, fraksiyone radyasyon ile 10 yılda %0.8-1.3, 20 yılda %1.5 olarak raporlanmıştır(7,16). -Tek doz RT ile hasarlanma doz 8-10 Gy altında tutulduğunda minimaldir, 12 Gy ile %1'e çıkmaktadır(45).

3)Kranial sinir hasarlanması çok nadirdir(11,13,46). Tek veya fraksiyone doz SR alınan bir çalışmada 1 hastada okulomotor sinir paralizine (%1.3), 2 hastada (%2.7) görme bozukluğuna rastlanmıştır(47).

4)Sekonder tümörler 2 büyük çalışmada 20 yılda %1.9 olarak belirtilmektedir, fakat bu çalışmalarda hastalar günümüzdeki tekniklere oranla yüksek volümde doku radyasyona maruz bırakılmıştır(7,16,32).

5)Serebrovasküler olaylar olarak inme riskinde artıştan bahsedilmektedir. Öncesine ait kardiyovasküler veya periferik arter hastalığının göz önünde bulundurulması gerekliliği üzerinde durulmaktadır(48). Konvansiyonel tedavi alan 60 pitüiter hastanın %6.6'sında serebrovasküler olay, % 1,6'sında demans gözlenmiştir(49).

6)Santral sinir sisteminde radyasyon nekrozu nadirdir. 46 pitüiter tümörü olan hastanın katıldığı bu çalışmada 3 Cushing sendromu, 1 non-fonksiyone adenomu olan hastada radyasyon nekrozu saptanmıştır. Hastalara konvansiyonel RT verilmiş olup doz 50 Gy üstündedir. Ayrıca bu çalışmada 7 ölüm vakasının bildirilmiş olması yöntemin agresif bir tedavi olarak belirlenebileceğini düşündürmektedir(50).

7) Bulantı halsizlik, tat ve koku alma duyu- larının kaybı ve radyasyon yerlerinde saç azalması görülebilir.

KAYNAKLAR

- 1.)Deyneli O, Yazıcı D. Radiotherapy for pituitary adenomas. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2:71-6.
- 2.)Landolt AM, Haller D, Domax N et al, Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg.* 1998; 88:1002-8.
- 3.)Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance MI, Gama Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg.* 2011;114: 303-9.
- 4.)Castinetti F, Nagai M, Dufour H, Kuhn JM, Morangel I, Jaquet P et al, Gama Knife surgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 91-8.
- 5.)Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C et al, Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery. A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 193-200.
- 6.)Chang EF, Zada G, Kim S, Lamborn KR, Quinones-Hinojosa A, Tyrrell JB et al, Long term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008,108:736-45.
- 7.)Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR et al, Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol.* 2009; 93:597-601.
- 8.)Loeffler JS, Shih HA, Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1992-2003.
- 9.)Zierhut D, Flentje M, Adolph J, Erdmann J, Raue F, Wannemacher M, External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995,33: 307-14.
- 10.)Colin P, Jovenin N, Delemer B, Caron J, Grule H, Hecart AC et al, Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62: 333-41.
- 11.)Paek SH, Downes MB, Bednarz G, Keane WM, Werner-Wasik M, Curran WJ Jr et al, Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy of nonfunctional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61: 795-808.
- 12.)Ronson BB, Schulte RW, Han KP, Loredi LN, Slater JM, Slater JD, Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64: 425-34.
- 13.)Sheehan JP, Nirajan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D et al, Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. An intermediate review of its safety, efficacy and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005; 102:678-91.
- 14.)Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER et al, Gama surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006; 104:876-83.
- 15.)Erfurth SM, Bulow B, Svahn-Japper G, Norrving B, Odh K, Mikoczy Z et al, Risk factors of cerebrovascular deaths in patients irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 37:1002-9.
- 16.)Brada M, Ashley S, Ford D, Traish D, Buurchell L, Rajan B, Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol(Oxford).* 2002;57: 713-7.
- 17.)Jennings AS, Liddle GW, Orth DN, Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med.* 1977; 297:957-62.
- 18.)Orth DN, Liddle GW, Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1971; 285:242-7.
- 19.)Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallon R, Millan I, Diez S et al, The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1977; 336:172-7.
- 20.)Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Cantore G, Maurizi Enrici R, Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol.* 2007;84:79-84.
- 21.)Sharpe GF, Kendall-Taylor P, Prescott RW, Ross WM, Davison C, Watson MJ et al, Pituitary function following megavoltage therapy for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985; 22:169-77.
- 22.)Dias RP, Kumaran A, Chan LF, Martin L, Afshar F, Matson M et al, Diagnosis, management and therapeutic outcome in prepubertal Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:603-9.
- 23.)Kjelberg RN, Kliman B, Swisher B, Proton beam therapy of Cushing's disease and Nelson's syndrome. In: Black PML; ed. *Secretory tumors of pituitary gland.* 2nd edition. New York: Raven Pr; 1984. p 295-8.
- 24.)Cassar J, Doyke FH, Mashiter K, Joplin GF, Treatment of Cushing's disease in juveniles with interstitial pituitary irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1979; 11:313-21.
- 25.)Höybye C, Grenback E, Rahn T, Degerblad M, Thoren M, Hulting AL, Adreno-corticotrophic hormone producing pituitary tumors: 12 to 22 year follow up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2001; 49: 284-91.
- 26.)Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML, Gama Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg.* 2007;106: 980-7.
- 27.)Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF et al, Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Eng J Med.* 1993;328:87-94.
- 28.)Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA, Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1239-45.
- 29.)Thalassinis NC, Tsagarakis S, Ionnides G, Tzavara I, Papavasiliou C, Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: along-term follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138:160-3.
- 30.)Cozzi R, Bausse M, Asnagli D, Dallabonzana D, Lodrini S, Attanasio R, Failure of radiotherapy in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2001;145: 717-26.
- 31.)Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvent D, Bertagna X, Luton JP et al, Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85: 3779-83.
- 32.)Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M et al, Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* 1992; 304: 1343-6.
- 33.)Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC et al, ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 4216-23.
- 34.)Voges J, Kocher M, Runge M, Poggenborg J, Lehrke R, Lenartz D et al, Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas. *Cancer.* 2006; 187:1355-64.
- 35.)Roberts BK, Ouyang DL, Lad SP, Chang SD, Harsh GR 4th, Adler JR Jr et al, Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery for acromegaly. *Pituitary.* 2007;10: 19-25.
- 36.)Watson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Neimierko A, Biller BM, Nachtigall LB et al, Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 532-9.
- 37.)Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E, Cozzi R, Ferrante E, Loli P et al, Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10 year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71:846-52.
- 38.)Petit JH, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M et al, Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13:726-34.
- 39.)Jezkova J, Marek J, Hana V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70:732-41.

- 40.)Wilson PJ, Williams JR, Smee RI, Single-centre experience of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for prolactinomas with the linear accelerator. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59:371-8.
- 41.)Casaneuva FF, Molitch ME, Schlente JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD et al, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65:265-73.
- 42.)Mayadaglı A, Dalkılıç Çalış M, İncekara O. Hipofiz Tümörlerinde External Radyoterapi Sonuçlarımız. *SETB 2000;* 34:46-8.
- 43.)Synder J, Fowble BE, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA, Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med.* 1986; 81: 457-62.
- 44.)Reiken S, Habermehl D, Welzel T, Mohr A, Lindel K, Debus J et al, Long term toxicity and prognostic factors of radiation therapy for secreting and non-secreting pituitary adenomas. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 18-20.
- 45.)Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flicker J, Nam J, Kirkpatrick J, Radiation dose- volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: S28-35.
- 46.)Cifarelli CP, Schlesinger PC, Sheehan JP, Cranial nerve dysfunction following Gama Knife surgery for pituitary adenomas: long term incidence and risk factors. *J Neurosurg.* 2012;116:1304-10.
- 47.)Boström JP, Meyer A, Pintea B, Gerlach R, Surber G, Lammering G et al, Risk-adapted single or fractionated stereotactic high-precision radiotherapy in a pooled series of nonfunctioning pituitary adenomas: high local control and low toxicity. *Strahlenther Oncol.* 2014;190:1095-103.
- 48.)Sattler Mg, Vroomen PC, Sluiter WJ, Schers HJ, van den Berg G, Langendijk JA et al, Incidence, causative mechanisms, and anatomic localization of stroke in pituitary adenoma patients treated with postoperative radiation therapy versus surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87:53-9.
- 49.)Rim CH, Yang DS, Park JJ, Yoon WS, Lee JA, Kim CY, Radiotherapy for pituitary adenomas: long term outcome and complications. *Radiation Oncol.* 2011; 29:156-63.
- 50.)Grattan-Smith PJ, Morris JG, Langlands AO, Delayed radiation necrosis of the central nervous system in patients with pituitary tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:949-55.

SEKONDER İYİLEŞME İLE TEDAVİ EDİLEN BİR “APLAZIA KUTİS KONJENİTA” OLGUSU AN APLASIA CUTIS CONGENITA CASE FOLLOWED BY SECONDARY HEALING

Nail ÖZDEMİR¹, Mustafa Eren YÜNCÜ¹

¹SBÜ İzmir Tepecik SUAM, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :181-183

Geliş Tarihi / Submitted : Ekim 2018 / October 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ÖZET

Aplazia kutis konjenita nadir görülen hastalık grubudur. Sıklıkla izole lezyon olarak saptanır. Patofizyoloji intrauterin travma, enfeksiyon ve teratojenler ile ilişkilendirilmiştir. Cilt altında kemik yokluğunda komplikasyon sıklığı artar. Bu olgu sunumunda, kemik ve dura defekti olmayan aplazia kutis konjenita tanılı hasta sunulmuştur. 391 gebelik haftasında, 3280 gr doğduğu öğrenilen olgunun skalpte, verteks düzeyinde 3x4 cm'lik, kemik ve dura defektinin olmadığı tek bir lezyon gözlemlendi. Hastada başka bir anomali tespit edilmedi. BOS kaçağı gözlenmeyen olguda, günlük yara yeri pansuman takibi ile sekonder iyileşmeye bırakılması kararı alındı. Kemik, dura ve galeanın intakt olarak bulunması nedeniyle cerrahi tedavi planlanmadı. Klinik pratikte nadir görülen bu vakaların medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin planlanması ve karşımıza çıkabilecek komplikasyonlar olgumuzda tartışılmıştır. Kemik ve dura defekti olmayan hastalarda yara sekonder iyileşmeye bırakılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aplazia kutis konjenita, yenidoğan, skalp, cilt defekti

GİRİŞ

Aplazia kutis konjenita (AKK) nadir görülen, doğumda izole veya yaygın cilt yokluğu ile karakterize heterojen hastalık grubudur. İnsidansı 1:10 000'dir. Kız ve erkekleri eşit oranda etkiler (1). Vücudun her bölgesinde olabilmelerine karşın %70'inde tek, küçük (0.5-3cm) ve skalp yerleşimlidir. Frieden 1986'da hastalığı lezyonun karakteri ve eşlik eden malformasyonlara göre 9 grupta sınıflandırmıştır (2). Nadir olsa da çeşitli sendromlarla birlikteliği bildirilmiş olup, sıklıkla izole lezyon olarak saptanır. Günümüze kadar 500'den fazla vaka bildirilmiştir. Vakaların % 25'inde ailevi özellik bulunur ve ailevi olanların % 69'unda ise otozomal dominant geçiş saptanmıştır. Patofizyoloji açık olmamakla beraber intrauterin travma, enfeksiyon, teratojenler ve vasküler yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir (3). Çoğu lezyon skalpte verteks düzeyinde, orta hattın hemen lateralinde gözlenmekle beraber vücudun her bölgesinde görülebilmektedir. Lezyon genellikle epidermis ve üst dermis tabakasında

ABSTRACT

Aplazia cutis congenita is a rare disease group. It is often detected as an isolated lesion. Pathophysiology has been associated with intrauterine trauma, infection and teratogens. The incidence of complications increase in the absence of bone under the skin. We presented a case of aplasia cutis congenita without bone and dura defect. The patient was born 3280 g at 391 gestational week. A single 3x4 cm lesion without bone and dura defect was observed in the scalp at the vertex level. No additional anomaly was observed. Since the bone, dura and galea were intact no surgical treatment was decided. There was no cerebrospinal fluid leakage from the lesion, and it was left to secondary healing with wound dressing daily. The medical and surgical treatment options of these rare cases in clinical practice and the complications that may be encountered are discussed in our case. In patients without bone and dura defect, the wound may be left to secondary healing.

Keywords: Aplasia cutis congenita, neonatal, scalp, skin defect

bulunur. Cilt altında kemik yokluğunun da eşlik ettiği olgularda hemoraji ve enfeksiyona bağlı komplikasyon sıklığı artar. Bu vakalarda cerrahi gerekebilir. Burada, kemik ve dura defekti olmayan aplazia kutis konjenita olgusu sunulmuştur.

OLGU

Sezaryen ile 391 gebelik haftasında, 3280 gr ağırlığında, 7/8 APGAR skoru ile doğduğu öğrenilen olgunun, batın ve kranial ultrasonografi ve ekokardiyografi tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Hastanın muayenesinde skalpte, verteks düzeyinde orta hattın hemen lateralinde yaklaşık olarak 3x4 cm'lik kemik ve dura defektinin olmadığı tek bir lezyon gözlemlendi, ek anomali izlenmedi (Resim 1). Beyin omurilik sıvısı kaçağı gözlenmeyen olguya günlük yara yeri pansuman takibi kararı verildi. Kemik, dura ve galeanın intakt olarak saptanması nedeniyle cerrahi tedavi planlanmadı. Yara, günlük pansuman takibi ile sekonder iyileşmeye bırakıldı.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Mustafa Eren YÜNCÜ

SBÜ İzmir Tepecik SUAM, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Tel: +90 232 469 6969 Gsm:+90 537 369 82 75 E- Posta: yuncueren@gmail.com



Resim 1. Saçlı deride, orta hattın hemen lateralinde yaklaşık 3x4 cm'lik kemik ve dura defektinin olmadığı tek lezyon.

TARTIŞMA

Aplasia kutis konjenita'nın patogenezi hakkında farklı teoriler öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında nöral tüpün tamamen kapanmaması teorisi, vasküler teori (deride plasental yetmezlik ya da fetus papiraseusdan gelen tromboplastik materyal nedeniyle vasküler yetmezlik sonucu oluştuğu), amniyotik teori, intrauterin travma teorisi, teratojenik teori (fetüsün intrauterin karşılaştığı ilaçlar veya enfeksiyonlar) yer almaktadır. Teratojenik etkisi AKK ile ilişkilendirilmiş etken maddeler arasında misoprostol, kokain, metotreksat, benzodiazepin, kaptopril ve enalapril bulunmaktadır (4,5). Enfeksiyon etkenlerinden herpes simpleks ve varisella zoster virüsleri etiyolojide saptanmıştır. Ancak AKK'nın meydana gelişini tam olarak açıklayabilecek bir teori henüz bulunmamaktadır. Vakamızda intrauterin herhangi bir teratojenle karşılaşma öyküsü yoktu.

AKK, Frieden tarafından 9 gruba sınıflandırılmıştır (2). Ek anomali saptanmayan hasta Frieden Grup 1 ile uyumlu bulunmuştur (**Tablo 1**). Grup 1; skalpte multipl anomali olmaksızın gözlenir. % 86'sı saçlı deride bulunur ve tek lezyondur. Sporadik veya otozomal dominant geçiş gösterir.

Anne ve babanın 1. derece akraba olduğu, 3 yaşındaki kardeşinin de benzer bir lezyonla doğduğu ve komplikasyonsuz olarak 3x3 cm'lik skar dokusu ile iyileştiği öğrenildi. 3 yaşındaki kardeşinde de saçlı deride benzer lezyon ile doğmuş olması, bu bebekte AKK gelişiminin ailevi olabileceğini düşündürmüştür. Otozomal dominant geçiş özelliği bulunmasından dolayı yatışında genetik bölümüne konsülte edildi. Genetik çalışmaları halen devam etmektedir. AKK olgularında morbidite ve mortalite komplikasyonlara göre değişiklik göstermektedir. Tüm AKK lezyonlarında mortalite oranı yaklaşık %21'dir. Vakaların %20-30'u menenjit, ikincil enfeksiyonlar, elektrolit kaybı ve sagittal sinüsten hemoraji nedeniyle kaybedilir (3,6). Tedavi şekli, cerrahi müdahalenin zamanlaması konusu hala

belirsizliğini korumaktadır. Bazı araştırmacılar serum fizyolojik ile yara bakımını, antibiyotigi veya gümüş sulfadiazin pansumanını içeren destekleyici tedaviyi önerirken, bazı araştırmacılar kanama, menenjit, sinus trombozu gibi mortaliteye yol açan komplikasyonları önlemek için erken cerrahi müdahaleyi doğru bulmaktadır. Povidon iyodür ile yapılan yara bakımında skarda kuruluk oluşabileceği ve sagittal sinüste kanama meydana gelebileceği için önerilmemektedir (7). Klinik pratikte nadir görülen bu vakaların medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin planlaması ve bu hastaların izleminde karşımıza çıkabilecek komplikasyonlar olgumuzda tartışılmıştır. Bizim olgumuzun 3 gün süren yatışında düzenli pansumanları yapılmış ve aktif akıntı, ateş yüksekliği, enfekte görünüm izlenmemiştir. İzleminde komplikasyon gözlenmeyen olgumuza cerrahi tedavi planlanmamış ve yara yeri takibi planlanarak taburcu edilmiştir. AKK, nadir görülen bir anomali olmakla birlikte, eşlik eden anomalilerin olması, çeşitli sendromlarla birlikteliği, genetik geçişli olabilmesi ve lezyonun geniş olduğu vakalarda hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığı nedeniyle önemli bir hastalıktır. Beyin omurilik sıvısı, atmosfer teması bulunmayan, kemik ve dura defekti olmayan hastalarda yara sekonder iyileşmeye bırakılabilir.

Tablo 1. Aplasia kutis konjenita için Frieden sınıflandırması

Grup 1	Saçlı deri lezyonları, multipl anomaliler olmaksızın
Grup 2	Saçlı deri aplasia kutis konjenita ile kol ve bacak anomalileri
Grup 3	Aplasia kutis konjenita ile ilişkilendirilmiş epidermal ve organoid nevus
Grup 4	Aplasia kutis konjenita üzerine eklenmiş meningomyelose, gastroşizis, omfalosel gibi embriyolojik malformasyonlar
Grup 5	Aplasia kutis konjenita ile ilişkilendirilmiş fetus papiraseus ve plasental enfarktler
Grup 6	Aplasia kutis konjenita ile ilişkilendirilmiş epidermolisis büllosa
Grup 7	Bül olmaksızın ekstremitelere yerleşmiş aplasia kutis konjenita
Grup 8	Spesifik teratojenler nedeniyle oluşmuş aplasia kutis konjenita
Grup 9	Aplasia kutis konjenita ile ilişkilendirilmiş malformasyon sendromları

KAYNAKLAR

- 1.)Bajpai M., Pal K. Aplasia cutis cerebri with partial acrania total reconstruction in a severe case and review of the literature. J Pediatr Surg 2003; 38: e4.
- 2.)Frieden, IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. J Am Acad Dermatol

1986; 14: 646-60.

3.)Loreti A, Bracaglia R, Selvaggi G, Lahoud P, Sturla M, Farallo E. Aplasia cutis congenita: report of four cases and literature review. *Eur J Plast Surg* 2004; 27: 114-9.

4.)Lambert J, Govaert P, Naeyaert JM. What syndrome is this? *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 330-2.

5.)Winter R, Baraister M. *London Dysmorphology Database for Windows on CD, Vs. 1*. Polyhedron Software. Oxford: Oxford University Press, 1996.

6.)Ribuffo D, Costantini M, Gullo P, Houseman ND, Taylor GI. Aplasia cutis congenita of the scalp, the skull, and the dura. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003; 37: 176-180.

7.)Canter HI, Vargel I, Nasir S, Kayikcioglu A. Use of a water-vapour permeable polyurethane film (Omiderm) in the non-surgical treatment of aplasia cutis congenita. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; 38: 232-5.

İNTRAKRANİYAL HİPOTANSİYON HASTASINDA SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN THE CASE OF INTRACRANIAL HYPOTENSION

Ruhsen ÖCAL¹, Afşin Emre KAYIPMAZ²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp ABD

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :184-186

Geliş Tarihi / Submitted : Nisan 2018 / April 2018

Kabul Tarihi / Accepted : Mart 2019 / March 2019

ÖZET

İntrakraniyal hipotansiyon nadiren spontan gerçekleşir. Erken tanı ve tedavi hastalıkta çok önemlidir. İntrakraniyal hipotansiyon tedavi edilmezse sekonder komplikasyonlara neden olabilir. Sekonder komplikasyonlar hayatı tehdit edebilir. Etkili tedaviye rağmen bazen komplikasyon gelişimi engellenemez. Otuz dört yaşında kadın hasta acil servise baş ağrısı yakınması ile başvurmuştu. Baş ağrısı özellikleri intrakraniyal hipotansiyon ile uyumlu idi. İlk laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri normaldi. Hasta tekrarlayan epileptik nöbet geçirdi. Hastanın tekrarlanan görüntüleme yöntemlerinde serebral venöz tromboza sekonder venöz enfarkt saptandı. İntrakraniyal hipotansiyona sekonder serebral venöz tromboz çok nadir bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İntrakraniyal hipotansiyon, serebral venöz tromboz

ABSTRACT

Intracranial hypotension rarely occurs spontaneously. Early diagnosis and treatment are very important in disease. Because it can cause secondary complications unless treated. Secondary complications can be life-threatening. Despite effective treatment, sometimes development of complications cannot be prevented. A 34-year-old woman was admitted to our emergency room with headache. Headache features were consistent with intracranial hypotension. The first laboratory and imaging studies were normal. The patient had recurrent epileptic seizures. Venous infarction secondary to cerebral venous thrombosis was detected in the patient's repeated imaging modalities. Cerebral venous thrombosis secondary to intracranial hypotension has been reported very rarely.

Key Words: Intracranial hypotension, cerebral venous thrombosis

GİRİŞ

İntrakraniyal hipotansiyon ayağa kalkınca başlayıp, yatınca rahatlayan baş ağrısı ve eşlik edebilen kulakta çınlama, boyun ağrısı, bulantı ve işitme değişiklikleri ile karakterizedir. Spontan intrakraniyal hipotansiyon veya sekonder intrakraniyal hipotansiyon olabilir. Tanı için anamnez, lomber ponksiyon ve radyolojik görüntüleme önemlidir (1). İntrakraniyal hipotansiyonlu olgularda serebral venöz tromboz nadir görülmektedir. Bunlar genellikle vaka bildirimleri şeklinde raporlanmıştır ve genellikle sekonder intrakraniyal hipotansiyon olgularıdır. Spontan intrakraniyal hipotansiyona bağlı serebral venöz tromboz çok daha nadirdir (2). İntrakraniyal hipotansiyonda serebral venöz tromboz gelişiminin fizyopatolojisi; Monro-Kelly doktrinine göre kapalı bir alanda yer kaplayan bir yapı alınca diğeri genişler, burada da venöz yatağın genişleyerek, venöz akımın azaldığı doppler ultrasonografi bulguları ile gösterilmiştir. İkinci olarak beyinde basınç düşüklüğüne bağlı rostrakaudal aşağı çekilme endotel çizgisini ha-

sarlandırarak tromboza eğilim yaratır. Üçüncü olarak, beyin omurilik sıvısı (BOS) akımında düşme, serebral venöz sinüse BOS absorpsiyonunu azaltır ve venöz kompartmanda kan vizkozitesi artması fizyopatolojide öne sürülen 3 mekanizmadır (3, 4). Amacımız nadir görülen bir olguyu radyolojik görüntüleri ile sunmaktır.

OLGU

34 yaşında kadın hasta, bir haftadır olan ayağa kalmakla şiddetlenen baş ağrısı, ense ağrısı, bulantı, kusma yakınması ile acil servise başvurdu. Hasta yatar pozisyonda ağrısı rahatlıyor, başını dik pozisyona getirince ağrısı şiddetleniyordu. Hasta bir haftada birçok merkeze başvurmuştu, ama ağrı kesici ile rahatlamayan baş ağrısı vardı. Hastanın nörolojik muayenesi ense sertliği dışında normaldi. Acil beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve acil kan tetkikleri normal sınırlarda idi (**Şekil 1**). Hasta ileri tetkik ve tedavi için hospitalize edildi. Hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) intrakraniyal hi-

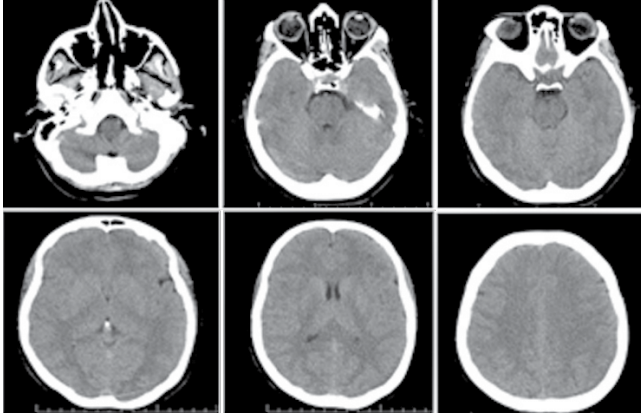
Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Ruhsen ÖCAL

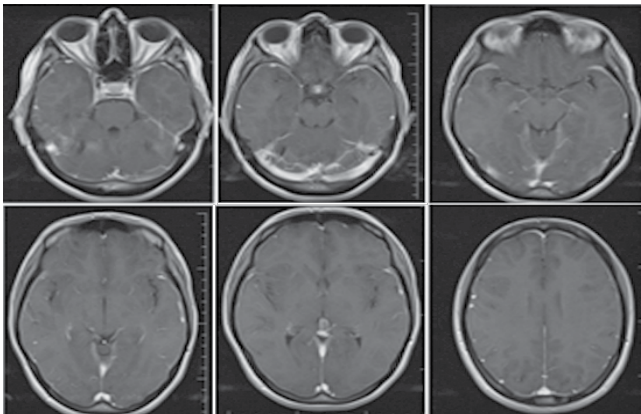
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gsm: + 90 505 442 32 27 E-Posta: ruhsenocal@yahoo.com

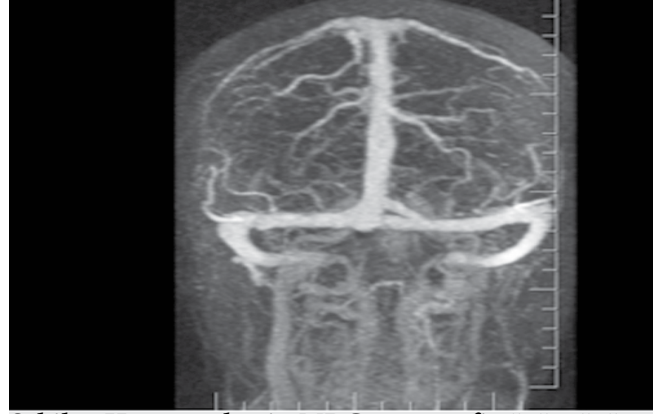
potansiyon ile uyumlu hafif pakimenengeal kontrast tutulumu vardı (Şekil 2). Beyin MRG venografisi normaldi (Şekil 3). Hastaya hidrasyon ve teofilin 200 mg/gün başlandı. Hastaya düşük BOS basıncı baş ağrısı öntanısı ile lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS açılış basıncı 60 mmH₂O idi. Hastanın hidrasyon ve teofilin tedavisine devam edildi. 2 gün sonra hasta fokal nöbet geçirdi, hastanın kontrol beyin BT'si yapıldı. Hastaya 1000 mg/gün levetirasetam başlandı ve nöbeti kontrol altına alındı. Kontrol beyin BT'sinde sağ temporal bölgeden çevresi hipodens ortası hiperdens hemorajik enfarkt ile uyumlu görünüm saptandı (Şekil 4). Lezyon lokalizasyonu ve hemorajik komponentinin olması venöz enfarkt düşündürdü, daha önce beyin MR venografisi olan hastaya DSA venografi yapıldı. DSA'da transvers sinüste parsiyel trombüs saptandı (Şekil 5). Hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Hastanın serebral venöz tromboz etyolojisine yönelik yapılan hematoloji ve vaskülit parametreleri normal sınırlarda bulundu. Hastanın intrakraniyal hipotansiyona sekonder serebral venöz trombozu olduğu düşünüldü. Hastanın hemorajisi azalınca düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı ve takipte oral antikoagülan tedaviye geçildi. Hasta nörolojik defisitsiz olarak oral antikoagülan ve anti epileptik tedavi ile taburcu edildi.



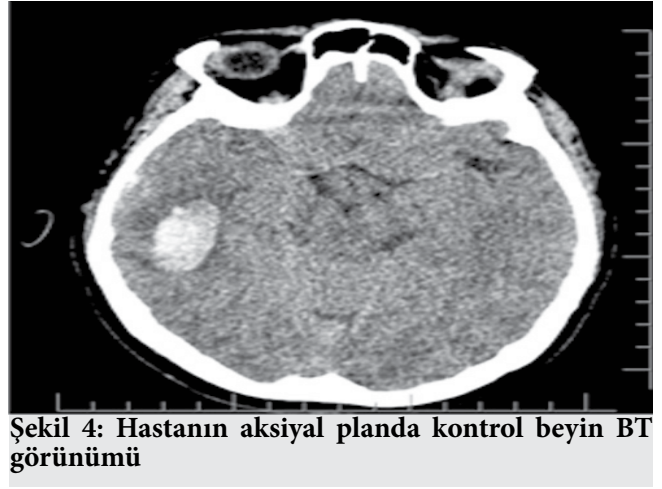
Şekil 1: Hastanın aksiyal planda beyin BT görüntüleri



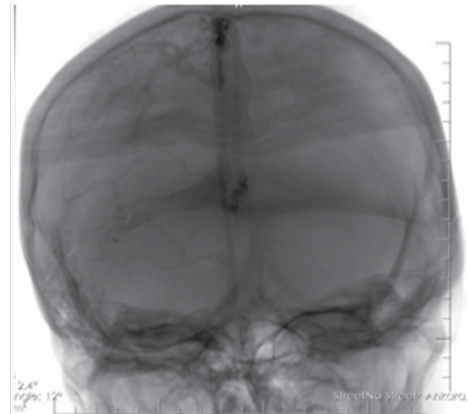
Şekil 2: Hastanın aksiyal planda kontrastlı beyin MRG görüntüleri



Şekil 3: Hastanın beyin MRG venografi görüntüsü



Şekil 4: Hastanın aksiyal planda kontrol beyin BT görünümü



Şekil 5: Hastanın DSA venografisinde sağ transvers sinüste parsiyel trombüse ait dolun defekti ile uyumlu görünüm

TARTIŞMA

Hipotansiyonda baş ağrısı özelliği çok önemlidir (1, 2, 6). Daha önce tanımlandığı gibi, bizim hastamızda da yatınca rahatlayan, ayağa kalkınca artan baş ağrısı vardı. Ayağa kalkınca baş dönmesi ve ağrı şiddetinde artma ile ensede gerilme hissi oluyordu. Nörolojik muayenede hafif ense sertliği ve boyun kaslarında palpasyonla hassasiyet ve gerginlik mevcuttu.

İntrakraniyal hipotansiyon baş ağrısı Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin tanı kriterlerine göre konulmaktadır (8). Bizim hastamız da tanı kriterlerini karşılıyordu.

Serebral venöz tromboz (SVT) birçok nedene sekonder olabilir (4). Bizim hastamızda ilk beyin MRG venografide tromboz olmaması ve serebral tromboz için hastada risk faktörü saptanmaması intrakraniyal hipotansiyona bağlı SVT olduğunu desteklemektedir. LP'nin SVT gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir (4). Bu olguda intrakraniyal hipotansiyon yanında LP yapılmış olması SVT gelişimini kolaylaştırmış olabilir.

İntrakraniyal hipotansiyonda SVT fizyopatolojisi Monro-Kelly doktrini ile açıklanmıştır (3-5). Hastamızın klinik bulguları intrakraniyal hipotansiyon ile uyumlu idi ve BOS açılış basıncı da tanımımızı destekledi.

İntrakraniyal hipotansiyonda beyin MRG' de pakimeningeal kontrast tutulumu, subdural hemoraji, venöz konjesyon, hipofizde hiperemi, beyin dokusunun aşağı yer değiştirmesi görülebilirdi (1). Bizim hastamızın beyin MRG'de pakimeningeal kontrast tutulumu çok hafifti ve bu nedenle LP ile basınç bakıldı.

SVT ve intrakraniyal hipotansiyonun her ikisi de baş ağrısı yapabilir. Baş ağrısı karakteristikleri farklıdır. Bizim hastamızda SVT geliştiği dönemde intrakraniyal tansiyon yükselmesine bağlı baş ağrısı rahatlamıştı ve biz bunu tedaviye yanıt olarak değerlendirmiştik. Bu nedenle epidural yama prosedürüne gerek görmemiştik. Hastanın epileptik nöbet geçirmesi bizi ek nörolojik patolojileri tekrar araştırmaya yönlendirdi.

SONUÇ

İntrakraniyal hipotansiyon tanısı düşünülen hastada tanısal amaçlı yapılan LP'nin SVT gelişimini kolaylaştırabileceği akıldan tutulmalıdır. Çok nadir görülen spontan intrakraniyal hipotansiyona sekonder serebral venöz tromboz olgusunu, fizyopatolojisi ve hastanın radyolojik görüntüleri ile sunmak istedik.

KAYNAKLAR

- 1.)Goksel BK. Spontan intrakraniyal hipotansiyon. İst Tıp Fak Derg 2013;76:2.
- 2.)Guler S, Deniz C, Utku U, Kehaya S. A Case of Cerebral venous thrombosis accompanying with intracranial hypotension: headache that changing charecter. Ağrı 2013;25(3):141-144.
- 3.)Sinnaeve L, Vanopdenbosch L, Paemeleria K. Association of cerebral venous thrombosis and intracranial hypotension: rewiwv of 3 cases. Journal of Stroke and cerebrovascular Disease 2012;26(8):165-169.
- 4.)Honig A, Eliahou R, Pikkell YY, et al. Iatrogenic intracranial hypotension and cerebral venous thrombosis. J Neurol Sci 2016;366:191-194.
- 5.)Ucler S, Ocal R, Coskun O, İnan LE. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture: a case report. Türkiye Klinikleri J Neurol 2011;6(2):52-6.
- 6.)Garcia_carreira MC, Canovas Verge D, Branera J, Zauner M, Estela Herrero J, Tio E, Ribera Perpinya C. Cerebral venous thrombosis in two patients with spontaneous intracranial hypotension. Case Reports in Neurological Medicine 2014;528268.
- 7.)Couch JR. Spontaneous intracranial hypotension: the syndrome and its complications. Curr Treat Options Neurol 2008;10:3-11.
- 8.)Headcahe classification committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38(1):1-211.

SUPERIOR SEMICIRCULAR CANAL DEHISCENCE WITH CHRONIC OTITIS MEDIA

KRONİK OTİTİS MEDİA İLE BİRLİKTE SÜPERİOR SEMİSİRKÜLER KANAL DEHİSANSI

Hatice ÇELİK¹, Mustafa İBAS¹

¹ SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.) Cilt / Volume: 52 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2019 ISSN:1304-6187
Sayfa/Page :187-189

Geliş Tarihi / Submitted : Mart 2019 / March 2019

Kabul Tarihi / Accepted : Temmuz 2019 / July 2019

ABSTRACT

Superior semicircular canal dehiscence is rare syndrome combined of both auditory and vestibular symptoms. Superior semicircular canal dehiscence may co-exist with other diseases as chronic otitis media, which may complicate the symptoms. In this case a 58 year old female patient who applied to our clinic with severe vertigo, nausea and vomiting for 15 days, diagnosed with chronic otitis media and concomitant superior semicircular canal dehiscence on the same side will be discussed in terms of symptomatology and differential diagnosis.

Key words: Hearing loss, nystagmus, superior semicircular canal, vertigo

ÖZET

Süperior semisirküler kanal dehisansı işitsel ve vestibüler semptomların bir arada belirdiği nadir görülen bir sendromdur. Kronik otit gibi semptomların karışabileceği ek hastalıklarla birlikte gözlenebilir. Bu yazıda 15 gündür şiddetli baş dönmesi, bulantı, kusma şikayetleri ile kliniğimize başvuran kronik otitis medialı 58 yaşındaki bayan hastada aynı kulakta eşlik eden süperior semisirküler kanal dehisansı semptomatoloji ve ayırıcı tanı açısından tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: İşitme kaybı, nistagmus, süperior semisirküler kanal, vertigo

INTRODUCTION

Superior semicircular canal dehiscence (SSCD) was first described by Minor et al in 1998. It is known as a pathological 'third window' that leads to an altered hydro-acoustic transition through the cochlea and labyrinth. It is characterized with the absence of the bony fragment of the otic capsule that lays on the superior semicircular canal (1). SSCD is a syndrome that vertigo and oscillopsia occur in patients by loud sounds or pressure alterations in the external ear canal or middle ear (2). Symptoms as autophonia, hyperacusis, pulsatile tinnitus, conductive hearing loss and aural fullness may accompany as well (3).

The etiology of the disease still remains unknown. In one third of the affected patients SSCD may be bilateral(2). The incidence rate is reported as 0.7-9% in the current literature(4). In this case, a patient with concomitant chronic otitis and SSCD on the same side is discussed in terms of the symptoms, differential diagnosis and treatment modalities in the light of the current literature.

CASE

A 58 year old female patient applied to our clinic with severe vertigo, nausea and vomiting over the past 15 days. The patient also had mild hearing loss on the right ear for

the past 2 years, however did not complain of otorrhea, tinnitus or head ache headache. The patient's history did not reveal any otological surgery or acoustic/baro trauma. She did not have any chronic diseases but migraine and hypertension which were well controlled with medication.

On physical examination nystagmus was not detected, facial nerve functions were evaluated as normal. Otoscopic and microscopic examinations revealed a 3 mm dry perforation localized on the postero-inferior portion of the right tympanic membrane and a normal intact left tympanic membrane. The fistula test was negative for both ears. Other otolaryngological examinations were normal.

The patient's hemogram and biochemical analysis were found normal. The audiometry revealed conductive hearing loss on the right, as the 4 frequency (500-1000-2000-4000 Hz) average pure tone airway threshold was 29 dB on the right and 10dB on the left. The bone conduction threshold was 13dB on the right and 8 dB on the left (**Figure 1**). Tympanometric analysis and acoustic reflexes were normal. There were no pathological findings on the cranial diffusion weight magnetic resonance imaging (MRI). High resolution computed tomography (HRCT) of the temporal bone revealed a dehiscence over the right

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Hatice ÇELİK

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Sakarya MAH. Ulucanlar Cad. No: 89, Altındağ, Ankara, Türkiye
Gsm: +90 505 454 68 88 Faks: +90 312 319 00 46 E-Posta: haticecelik66@gmail.com

superior semicircular canal wall. Additionally, it was observed that the mastoid aeration on the right was lost (**Figure 2**). The carotid artery doppler ultrasonography (USG) revealed a fibro fatty plaque over the anterior wall of the left internal carotid artery and at this level stenosis up to 50% was detected. Vertebral artery doppler USG was reported as normal.

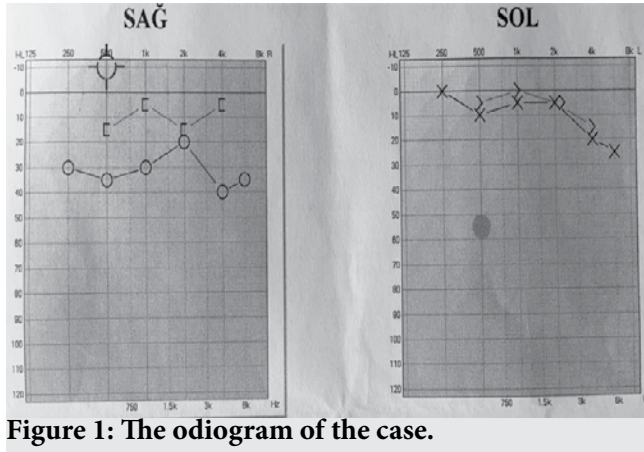


Figure 1: The audiogram of the case.

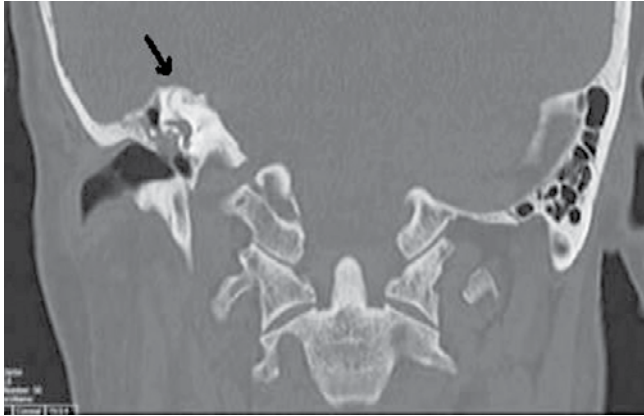


Figure 2: The temporal bone high resolution computed tomography section of the case. Black arrow: Right superior semicircular canal dehiscence.

The patient whose neurological examination was evaluated normal was hospitalized afterwards. Acetylsalicylic acid 1x300 mg, ceftriaxone 2x1g, dimenhydrinate 3x50mg, piracetam 4x3g, dexketoprofen 1x500mg and olmesartan medoxomil 1x20mg were administered daily. After a week of treatment, the patient was discharged as her complaints improved. She did not have any complaints at her first and third month follow-up and an elective tympanoplasty was planned. The patient gave consent for this paper.

DISCUSSION

Superior semicircular canal dehiscence is a dehiscence of the otic capsule localized over the apical part of the superior semicircular canal near the middle cranial fossa. It may be congenital however martial arts, repetitive diving, cranial traumas with low intensity may lead to acquired SSCD as well(2,5).

In the cochleovestibular system, there are two windows, one is the oval window that enables the sound waves transition to scala vestibuli through the base of stapes, the other is the round window which provides the transition of sound and mechanical energy out side the inner ear through scala tympani. This is a closed hydraulic system. In case of a dehiscence, the hydroacoustic waves passing through the cochlea are mistakenly transmitted through the labyrinth system. This leads to activation in the vestibular system and as a result vertigo is perceived. Additionally, the fluctuations of the intracranial pressure may also be transmitted through the dehiscent superior canal and consequently stimulate the vestibular end organs until the round window releases the pressure. Briefly, SSCD alters the systems hydrodynamic stability and leads to an exaggerated activation of the endolymph. The sound and pressure related vertigo in SSCD is explained by this mechanism(2,6,7).

The increased compliance of the inner ear plays a role in the conductive hearing loss and pulsatile tinnitus which may be present in these patients. The pathological gap due to SSCD may diminish the energy transmission derived from the movement of the base of stapes thus the sound transmission to the cochlea may decrease and eventually lead to hearing loss. On the other hand the normal difference between the oval and round window impedance may be altered because of the third window which results in bone hyper conductivity that is perceived as autophonia or hyperacusis by patients. This mechanism explains why the bone threshold values are obtained less than zero in the audiometry(2,8).

In SSCD syndrome the symptoms belong to auditory and vestibular systems. Auditory symptoms are autophonia, pulsatile tinnitus, bone hyper conductivity and aural fullness. The vestibular symptoms, which are triggered by sound (Tullio Phenomenon) and pressure (Hennebert Phenomenon), are; the characteristic torsional nystagmus, which is upwards and opposite to the affected ear, oscillopsia and vertigo(5,9).

The clinical symptoms are not enough for the diagnosis of SSCD syndrome(5). Apart from the clinical presentation, a HRCT of the temporal bone is necessary to confirm the diagnosis(4). In the cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) test, although thresholds can be obtained, frequently lowered responses are received(10).

In this case, the absence of the characteristic symptoms of SSCD and the conductive hearing loss due to the concomitant chronic otitis media, did not suggest SSCD in the first place.

Having no discharge from the ear and because of the lack of supportive findings in otoscopic and microscopic ear examination and temporal bone computed tomography; the possible diagnosis of complicated chronic otitis

media was ruled out. The temporal bone HRCT revealed a dehiscence over the bony canal of the superior semicircular canal near the middle cranial fossa.

Most of the patients diagnosed with SSCD syndrome do not require surgical intervention. During attacks, avoiding provocative factors and inhibition of the vestibular system with medication are usually efficient(5). Operative intervention is indicated for persistent or debilitating symptoms despite conservative treatment and vestibular sedation(9).

In patients with chronic otitis media; symptoms as vertigo, nausea, vomiting and hearing loss are primarily thought to be findings of the present disease or its complications. In chronic otitis media, it is quite rare that these findings occur due to the underlying SSCD. When the symptoms and the examination findings are not correlated, the temporal bone HRCT must be carefully evaluated as other problems may be present concurrently. In this case the temporal bone HRCT revealed a dehiscence over the right superior semicircular canal and the symptom-disease correlation was established correctly. The complaints of the patient improved with medical treatment hence surgical intervention was not considered.

CONCLUSION

SSCD is a rare syndrome that both auditory and vestibular symptoms are present. SSCD may co exist with other diseases that can complicate the clinical picture as chronic otitis media. Differential diagnosis is crucial in determining the underlying disease of the related symptoms and treatment modality. A good analysis of the clinical symptoms and detailed examination combined with a temporal bone HRCT is important in making the differential diagnosis. Informed consent was obtained from the presented case.

REFERENCES

- 1.)Nogueira R, Verillaud B, Hautefort C, Fiaux-Camous D, Kania R, Herman P. Minimally invasive surgery for superior semicircular canal dehiscence: Results of a four fenestration technique in twenty-one adults. *Clin Otolaryngol.* 2018;9. doi: 10.1111/coa.13133
- 2.)Diaz MP, Lesser JCC, Alarcón AV. Superior semicircular canal dehiscence syndrome-diagnosis and surgical management. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21:195-198. doi: 10.1055/s-0037-1599785.
- 3.)Bom Braga GP, Noble JH, Gebrim EMMS, Labadie RF, Bento RF. The influence of the subarcuate artery in the superior semicircular canal dehiscence and its frequency on stillbirths: illustrative cases and systematic review. *Acta Otolaryngol.* 2018;138:437-442. doi: 10.1080/00016489.2017.1416169.
- 4.)Mau C, Kamal N, Badeti S, Reddy R, Ying YM, Jyung RW, et al. Superior semicircular canal dehiscence: Diagnosis and management. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2018;48: 58-65. doi: 10.1016/j.jocn.2017.11.019.
- 5.)Bi WL, Brewster R, Poe D, Vernick D, Lee DJ, Eduardo Corrales C, et al. Superior semicircular canal dehiscence syndrome. *Journal of Neurosurgery.* 2017;127:1268-1276. doi: 10.3171/2016.9.JNS16503
- 6.)Mueller SA, Vibert D, Haeusler R, Raabe A, Caversaccio M. Surgical capping of superior semicircular canal dehiscence. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:1369-74. doi: 10.1007/s00405-013-2533-x.
- 7.)Schutt CA, Neubauer P, Samy RN, Pensak ML, Kuhn JJ, Herschovitch M, et al. The correlation between obesity, obstructive sleep apnea, and superior semicircular canal dehiscence: a new explanation for an increasingly common problem. *Otol Neurotol.* 2015; 36:551-554. doi: 10.1097/MAO.0000000000000555.
- 8.)Mikulec AA, McKenna MJ, Ramsey MJ, Rosowski JJ, Herrmann BS, Rauch SD, et al. Superior semicircular canal dehiscence presenting as conductive hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol.* 2004;25:121-9.
- 9.)Minor LB, Solomon D, Zinreich JS, Zee DS. Sound- and/or pressure-induced vertigo due to bone dehiscence of the superior semicircular canal. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:249-58.
- 10.)Welgampola MS, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology.* 2008;70:464-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000299084.76250.4a.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Makale Başlığı:

Sayın Editör,

Yayınlanması dileğiyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın:

1. Bilimsel etik ve sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurtiçinde veya yurtdışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi'ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

1.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

2.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

3.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

4.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

5.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

7.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

8.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

9.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

10.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

11.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....

12.

İmza:.....

Yazışma Adresi.....

Tel:..... Faks:.....

e-posta:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

.../.../20..

Article Title:

Dear Editor,

As the authors of the article we sent to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal with the hope of publication;

We accept and declare about this study that;

1. Scientific ethics and responsibility belong to us,
2. Previously not published at home or abroad in Turkish or foreign languages
3. Not to be submitted to another publication for publication
4. All publication rights belong to Ankara Education and Research Hospital Medical Journal in case of acceptance for publication.

1.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

2.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

3.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

4.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

5.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

TELİF HAKKI DEVİR FORMU
COPYRIGHT TRANSFER FORM

6.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

7.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

8.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

9.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

10.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

11.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....

12.....

Signature:.....

Address.....

Tel:..... Fax:.....

e-mail:.....



YAYIN KURALLARI

GENEL BİLGİLER

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum / tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayımlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayımladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılar olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayın kurulu, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Yayımlanmak üzere gönderilen makalelerde ismi yer alan tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır.

- Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
- Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
- Son halini kabul etmelidir.

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, etik kurul onayı ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada 'hayvan' ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve hayvan deneyleri etik kurulu onayı aldıklarını belirtmek zorundadırlar. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalı ve makale içinde bu durum belirtilmelidir. Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kanun Çerçevesinde onam alınması ve yetkili merciler tarafından talep edilmesi halinde sunulması, yazarların sorumluluğundadır.

Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile hiçbir ticari ilişkilerinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar, vb), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Çalışma için Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; makalenin "Gereç ve Yöntemler" bölümünde onay alınan etik kurulun ismi, onay tarih ve sayısı açık olarak belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİY OLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel inceleme yapılan tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce biyoistatistik incelemelerin geçerliliği ve gücü açısından değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Editörler, gerekli gördükleri takdirde istatistiksel inceleme ait ham verileri isteme haklarını saklı tutarlar.



YAYIN KURALLARI

YAZIM PİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya "www.tdk.org.tr" adresi ayrıca Türk Tıbbi Demeklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce İngilizce dil uzmanı ve/veya ana dili İngilizce olan (native speaker) bir kişi tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren kişi yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan "Teşekkür (Acknowledgement)" bölümünde belirtilmelidir.

Dergimize yayımlanmak üzere gönderilen ve değerlendirme sonucunda yayıma kabul edilen makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından ayrıca düzeltilmektedir. Yazarlar bu düzeltmeleri kabul etmiş sayılırlar.

YAYIN PLATFORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi, TÜBİTAK-DERGİPARK online bilimsel dergi yayıncılık platformu üzerinden elektronik ortamda yayımlanmaktadır (www.dergipark.gov.tr). Dergiye makale gönderimi ve süreç takibi DERGİPARK sistemi üzerinden yürütülmektedir. Makale gönderebilmek için öncelikle DERGİPARK platformuna üye olunmalıdır. Derginin yayın kurallarına <http://dergipark.gov.tr/iournal/965/announcement> adresinden elektronik olarak ulaşılabilir. Makalenin DERGİPARK'a yüklenmesini takiben, Derginin e-posta adresine de makalenin DERGİPARK ID numarası ve başlığını da içeren bir bilgilendirme e-postası gönderilmesi gerekmektedir. E-posta adresine yayın kurallarının son kısmından ulaşılabilir.

YAYIN HAKKI

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar, "Yayın Hakları Devir Formu" nu doldurup, makale ile birlikte göndermelidirler. Yayın Hakları Devir Formu olmadan gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

YAZI TESİTLERİ

Dergiye yayımlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir.

Editöryel Yorum/Tartışma (Editorial):

Yayımlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından yapılan değerlendirmedir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Özgün Çalışma (Original Article):

Prospektif, retrospektif her türlü deneysel ve klinik çalışmalar yayımlanabilmektedir. Özgün çalışmalar aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Amaç (purpose), gereç ve yöntem (material and method), bulgular (results) ve sonuç (conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır.

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir.

•**Giriş (Purpose):** Çalışmanın kısa ve anlaşılır şekilde amacının açıklandığı kısımdır.

•**Gereç ve Yöntem (Material and Method):** Çalışmada kullanılan gereç, yöntem, istatistik değerlendirme vb nin detaylı şekilde açıklandığı kısımdır. Bilgilendirilmiş rıza ve/veya etik kurul onayı alınmış ise yukarıda açıklandığı üzere açık bir şekilde bu kısımda belirtilmelidir.

•**Bulgular (Results):** Çalışmada elde edilen bulguların detaylı şekilde açıklandığı kısımdır

•**Tartışma (Discussion):** Elde edilen bulguların güncel literatür eşliğinde tartışıldığı kısımdır.

•**Sonuç (Conclusion):** Elde edilen bulgular ve tartışma sonunda yazarların vardığı sonucun açıklandığı kısımdır.

•**Teşekkür (Acknowledgements):** Çalışmaya katkıda bulunmakla beraber yazarlar içinde yer almayan kişilerle çalışmada katkısı olan kurum ve kuruluşların açıklandığı ve kendilerine teşekkür edilen kısımdır.



YAYIN KURALLARI

Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan maddi destek sağlanmış ise bu bölümde belirtilmelidir.

Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olup olmadığı da bu bölümde açıklanmalıdır.

•**Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Derleme (Review Article):

Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanır. Yazarın derleme konusu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir. Derleme makalelerinin yapısı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 250 kelime içermelidir. Derleme makalelerin özetlerinde bölüm olması zorunlu değildir)

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir. Derlemelerin başlıkları içerdikleri konuyu açıklayıcı olmalıdır.

•**Kaynaklar (References):** Makale içinde geçiş sırasına göre tüm kaynakların verildiği kısımdır.

Olgu Sunumu (Case Report):

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık ya da yenilik gösteren olguların sunulduğu makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Olgu sunumlarının yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir. Bölümsüz olmalıdır.

•**Anahtar Kelimeler (Keywords):** Türkçe ve İngilizce olmak üzere en az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalı, MeSH İndeksine uygun olarak verilmelidir.

•**Giriş (Introduction):** Olgunun sunum gerekçesinin kısaca belirtildiği kısımdır.

•**Olgu (Case):** Olgunun, tanı, tedavi, laboratuvar verilerinin detaylı olarak açıklandığı kısımdır.

•**Tartışma (Discussion):** Olgunun tartışıldığı kısımdır.

•**Kaynaklar (References):** En fazla 12 tane olmalıdır.

Olgu sunumunda sunulan hastalardan “Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)” alınmalı ve makale içinde, kaynaklar kısmından önce bu durum belirtilmelidir.

Editöre Mektup (Letter to Editor):

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili olarak, okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf bulunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Tıbbi Eğitim (Medical Education):

Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı aşağıdaki gibi olmalıdır:

•**Özet (Abstract):** Türkçe ve İngilizce olarak ayrı ayrı en fazla 150 kelime içermelidir.

Temel bölümler ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Alt bölümler 1.1, 1.2 gibi alt başlıklarla belirtilmelidir.

•**Kaynaklar (References)**

Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri (Book Reviews):

Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirilmeleridir.



YAYIN KURALLARI

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word Programı ile "Times New Roman" yazı formatında, 11 punto büyüklüğünde ve tek satır aralığı verilerek yazılmalıdır.

Editöre Sunum Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "editöre sunum" başlığı ile gönderilmelidir. Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise İngilizce yönünden kontrolünün, araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

Kapak Sayfası:

Makaleden ayrı bir sayfa olarak "kapak sayfası" başlığı ile gönderilmelidir. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlığı, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, sorumlu yazarın ek olarak; iş telefonu, cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Daha önce herhangi bir bilimsel toplantıda sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

Özetler:

Yazı çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

En az 3, en fazla 5 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler 'Medical Subject Headings (MeSH)' e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Anahtar kelimeler özet sayfasının en alt kısmında yer almalıdır.

Kısaltmalar:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca aynı kısaltmalar kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Özet kısmında kısaltma kullanılamaz.

Herkes tarafından genel kabul görmüş ve kısaltma hali ile kullanılan kelimeler (DNA, RNA vb.) açık hali verilmeden de kullanılabilir.

Şekil, Resim, Tablo ve Grafikler:

Şekil, resim, tablo ve grafikler makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, kaynaklar kısmından sonra her biri ayrı sayfada olmak üzere gönderilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil ve resimler için altında, tablo ve grafikler için üstünde olacak şekilde açıklamaları eklenmelidir.

Makalenin Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir jpg veya gif dosyası olarak da sisteme eklenebilir. Bu durumda, jpg veya gif dosyasına, makalenin word şeklinin içinde geçen numaralara göre isim verilmelidir. Baskı kalitesinde standardın sağlanabilmesi için şekil, resim, tablo ya da grafiklerin en az 300 dpi çözünürlükte hazırlanarak sisteme eklenmesi gerekmektedir.

Şekil, resim, tablo ve grafiklerde kullanılan kısaltmalar ilgili görselin açıklamasında belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler, en fazla 16*20 cm, en az 8 cm büyüklükte olmalı ve büyütülerek ya da küçültülerek deforme edilmemiş olarak gönderilmelidir.

Daha önce başka bir yerde basılmış ya da yayımlanmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır. Bu izin şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Makale içerisinde ve eklerinde geçen uzunluk, yükseklik, hacim ölçümleri metrik ünitelerle (metre, kilogram ya da litre) ve bunların ast ve üst katları şeklinde verilmelidir. Sıcaklık ölçümleri derece santigrad (0C), kan basıncı ölçümleri milimetre civa olarak (mmHG) belirtilmelidir. Laboratuvar değerleri International System of Units' e (SI) uygun olarak belirtilmelidir. SI karşılığı olmayan değerler metin içinde açıklanmak kaydıyla kullanılabilir.



YAYIN KURALLARI

Kaynaklar:

Makalede yer alış sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda “ve ark.”, İngilizce makalelerde “et al” eklenmelidir.

Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmie.org). Yazarlar, kaynakların güncellik ve geçerliliğinden sorumludur. Kongre bildirimleri ve tezler ancak çok zorunlu ise kaynak olarak gösterilebilir. Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar ancak tartışma kısmında kullanılabilir. Kaynak olarak gösterilemez. İnternet adresleri tek başına kaynak olarak gösterilemez (www.hurriyet.com.tr gibi).

Elektronik ortamda yayımlanmış makaleler ilgili makalenin web adresi ve alıntı yapıldığı tarih belirtilerek kaynak gösterilebilir. Elektronik ortamdaki kaynak kitaplar için de aynı kurallar geçerlidir.

Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

Makale için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayfa numarası belirtilmelidir.

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.006

Kitap için;

Yazar (lar) ın soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, Kitap ismi, editörün (lerin) ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar.

Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Yazar (lar) ın /editörün soyad (lar) ı ve isim (ler) inin başharf (ler) i, bölüm başlığı, editörün (lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Kongre bildirimleri için:

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”. 5th Meeting of the European Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Tezler için:

Karaca G. Kolon Anastomozlannda, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

YAYIN KURALLARI

Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Elektronik ortamda yayımlanan makaleler için:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan- Mar (cited 1996 June 5) : 1(1): (24 screens). Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>. Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Elektronik ortamda yayımlanan kaynak kitaplar için:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

İletişim: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındağ / Ankara / TÜRKİYE

Tel: +90 312 595 3099

Faks: +90 312 363 3396

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-posta: ankarahastanesidergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

GENERAL INSTRUCTIONS

The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is the scientific periodical of Ankara Training and Research Hospital which is published thrice a year in order to reach both local and global medical circle.

Retrospective, prospective or experimental trials, reviews, case reports, editorials, commentaries, letters to the editor, medical book reviews relevant to hot topics of medicine are all welcome.

The journal pays regard to the highest ethical and scientific standards and absence of commercial concerns among the articles. Neither the editor (s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertized in this publication.

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

All articles are subject to review by the editor and two or more referees if they are convenient to stylistic rules and published following the revisions made by the authors if needed.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the study,
- Approved the final version

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>) and holds that all reported research involving 'Human beings' conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the "Material and Methods" section indicating approval by the ethical review board and affirmation that "Informed Consent" was obtained from each participant.

All papers reporting experiments using animals must include a statement in the "Material and Methods" section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) and indicate approval by the animal experiment ethical review board.

Case reports should be accompanied by "Informed Consent" whether the identity of the patient is disclosed or not. It is the authors' responsibility to obtain and present the consent to the authorities if requested in accordance with the Personal Data Preservation code.

If the proposed publication has a commercial interest or a funder directly or indirectly, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explain the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. Name of the ethical review board, approval date and number should be indicated in the "Materials and Methods" section if needed for that type of article. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts (retrospective, prospective or experimental) with statistical analysis are required to undergo biostatistical review in terms of validity and power analysis to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting.

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert or a native speaker prior to submission and his/her name should be indicated in the "Acknowledgements" section in case he/she is not one of the authors. All writing and grammatical mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented. Authors are deemed to have accepted these corrections.

PUBLICATION PLATFORM

Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital is published in electronic form via TÜBİTAK - DERGİPARK online scientific journal publishing platform (www.dergipark.gov.tr). Manuscript submission and process follow-up are carried out through DERGİPARK system. In order to submit an article, you must first to be a member of DERGİPARK platform. The publication rules of the journal are available electronically at <http://dergipark.gov.tr/journal/965/announcement>. Following the upload of the manuscript to DERGİPARK, an e-mail including the DERGİPARK ID number and title of the article should be sent to the journal's e-mail address. The e-mail address can be found at the end of the publication rules.

COPYRIGHT STATEMENT

The publisher owns the copyright of all accepted articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer Form" and peer reviewing will proceed thereafter.

ARTICLE TYPES

The Journal publishes the following types of articles:

Editorial Commentary/Discussion: Usually written by experts other than the authors of a published original article manuscript and published before the manuscripts.

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations are welcome. They should be composed of the following sections:

- **Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); the structured abstract should contain the following sections: purpose, material and methods, results, conclusion.
- **Keywords:** Three to five words in accordance with "Medical Subject Headings (MeSH)", Turkish and English, respectively.
- **Purpose:** Brief and clear explanation of the purpose of the study.
- **Material and Method:** Material, methods and statistical analyses are explained in detail. Informed consent and ethical approval should be clearly indicated in this section as mentioned above.
- **Results:** Findings of the study are presented in detail.
- **Discussion:** Findings of the study are discussed in light of the recent literature.
- Conclusions are presented according to the results and discussion sections.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

COVER LETTER

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

TITLE PAGE

A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, Office and mobile telephone and fax numbers and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

ABSTRACT

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the 'Categories of Articles' and placed in the article file.

KEY WORDS

Provide 2-5 key words in English and Turkish. Key words format should conform to that set forth in 'Medical Subject Headings'(MESH). Please consult www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Key words in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

MINI-ABSTRACT

These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

REFERENCES

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at:www.icmje.org). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles: Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Example: Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79:89-91.

Format for books which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example: Philips Sj, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM: eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78

Format for books which have single author and editor; authors/editor's last name and initial (s), book title, edition, city, Publisher, date and pages.

Example: Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease*. 1 st ed. London: Butterworth; 1989.p.27-30.

Correspondence: THE MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cebeci-06534 Ankara-TÜRKİYE

Phone:+90 (312) 595 30 99

www.ankarahastanesi.gov.tr

aeah.tipdergisi@gmail.com



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

•**Acknowledgements:** Individuals other than authors or institutions with contributions to the study are presented. Funding information and conflicts of interest should be indicated if present.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Review Articles: The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 250 words (in Turkish and English respectively); need not to be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc. Title should be explanatory.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Case Reports: Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively); should not be structured.

•**Keywords:** Three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)”, Turkish and English, respectively.

•**Introduction:** Brief description of the purpose of the case report.

•**Case:** The diagnostic and therapeutic progress of the case and laboratory data are presented here.

•**Discussion:** Case is discussed in the light of previous reports.

•**References:** A maximum of 12 citations are allowed.

“Informed Consent” should be obtained from the patient and explained in the main text before the references section.

Letter to the Editor: Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a title and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author or the editor.

Medical Education: Articles about hot topics supported by latest clinical and laboratory practice which give a medical message to the readers. They should be composed of the following sections:

•**Abstract:** Maximum 150 words (in Turkish and English respectively);

•**Principal sections** should be numbered consecutively. Subsections should be indicated with subheadings as 1.1, 1.2 etc.

•**References:** List of references cited by the order in the text.

Book reviews: Reviews of up-to-date well-known local and global medical books.



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material. The article should be written in PC compatible computers with Microsoft Word; “Times New Roman” font with 11 puntos and single spacing is essential.

Cover Letter:

Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles and be submitted separately from the main text.

Title Page:

A brief running head should be provided in addition to a concise, informative title (Turkish and English). All authors should be listed with academic degrees and affiliations. In addition, office and mobile phone numbers, e-mail and postal addresses of the corresponding author should be added. If the study was presented in a congress, the author (s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

Abstracts:

The abstract should be prepared in accordance with the instructions in the “Article Types” and placed in the article file.

Keywords:

Located at the bottom of the “Abstract” page, three to five words in accordance with “Medical Subject Headings (MeSH)” in Turkish and English should be added.

Abbreviations:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. The same abbreviation is used in the entire text. “Scientific Style and Format” can be referred for international abbreviations. Abbreviations should not be used in the “Abstract” section. Commonly accepted abbreviations (DNA, RNA etc.) can be used as it is. Figures, Photos, Tables and Graphics: Figures, photos, tables and graphics should be numbered in the order of mentioning in the text and placed after “References” section each on a different page. Citations to figures, photos, tables and graphics should be at the end of the relevant sentence. All figures (at the bottom), photos (at the bottom), tables (at the top) and graphics (at the top) should have explanatory legends. If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional jpg or gif file. In this case, the jpg or gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

In order to ensure standardization of the print quality; figures, photos, tables and graphics should be prepared with at least 300 dpi resolution and submitted separately to the system. Abbreviations used in the figures, photos, tables and graphics should be defined at the legend of the relevant image.

Dimensions of the figures, photos, tables and graphics should be between 8cm x 8cm and 16cm x 20cm without any deformations due to resizing. If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

Length, height, and volume measurements given in the article should be indicated as metric (meter, kilogram, liters) units



INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

or their multiples/submultiples. Temperature and blood pressure readings should be given as °C and mmHg respectively. Laboratory data should be presented according to International System of Units (SI). Other values can be given provided that it is explained in the text.

References:

References in the text should be numbered and listed serially according to the order of mentioning before the full comma at the end of the sentence in parenthesis. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three then add the “ve ark” or “et al” for Turkish and English references respectively. Format of references should conform to the style used in the Index Medicus (www.icmje.org). Authors are responsible for the up-to-dateness and availability of the references.

Oral/poster presentations and thesis can be cited as a last resort. Personal experiments and unpublished papers can not be given as references, however they can be used in discussion section. Web pages (www.hurriyet.com.tr etc.) can not be cited solely. Online articles can be cited if the web page and date is added.

Examples for writing references (please give attention to punctuation).

Format for journal articles;

Last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number and inclusive pages.

Özcan NN, Özçam G, Koşar P, Özcan A, Başar H, Kaymak Ç. Correlation of computed tomography, magnetic resonance imaging and clinical outcome in acute carbon monoxide poisoning. Braz J Anesthesiol. 2016; 66(5): 529-32. doi: 10.1016/j.bjane.2014.05.006

Format for books;

Last name(s) and initial(s), chapter title, book title, editor's name, edition, city, publisher, date and pages.

Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar.1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.s.636-42

Format for books which are published other languages than in Turkish;

Philips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds.

Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr;1995.p.466-78

Format for books if the editor and author are the same person;

Last name(s) and initial(s), chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1997.p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler.

Biyoistatik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi;1998.s.76-156.

Format for conference papers;

Ozsoy MH, Koca G, Dincel E, Yigit H, Fakioglu O, Cavusoglu AT, Sakaogullari A, Korkmaz M. “Surgery and Adjuvant Yttrium-90 Radiosynovectomy in The Treatment of Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis (DPVNS) of The Knee”.



S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIP DERGİSİ
MEDICAL JOURNAL OF ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL
Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS

5 th Meeting of the European

Federation of Associations of Orthopaedic Sports Traumatology (EFOST); 67pp, November 26-30, 2008, Antalya/Turkey

Format for theses;

Karaca G. Kolon Anastomozlarında, Harmonic Scalpel, Bisturi ve Monopolar Elektrokoter Kullanılarak Yapılan Rezeksiyon Sonrası Anastomozlarda, Bu Araçların Anastomoz Sağlığı ve İyileşmesi Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye, 2010.

Format for online articles;

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm). Erişim tarihi: 25.09.2018 (Accessed September 25,2018)

Format for e-books;

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at: <http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 25.09.2018. (Accessed September 25,2018.)

Correspondence: The Medical Journal of Ankara Training and Research Hospital

Address: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ulucanlar Cad. No: 89 06340 Altındag / Ankara / TURKEY

Phone: +90 (312) 595 3099

Fax: +90 312 363 3396

www.ankarahastanesi.gov.tr

e-mail: ankarahastanesidergisi@gmail.com



**S.B. ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIP DERGİSİ**

**MEDICAL JOURNAL OF ANKARA
TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL**

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.)

Dergimiz 2014 Yılından İtibaren Tubitak Ulakbim Tıp Veri Tabanı' nda Dizinlenmektedir.

www.ankarahastanesi.gov.tr

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1957

