

e-ISSN: 2547 - 9598

ISSN: 1303 - 6610



KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume: 14
Sayı / Number: 3

Yıl
Year **2019**

KSU MEDICAL JOURNAL



<http://tipfakultesi.ksu.edu.tr/>



Grafik Tasarımı ve Dizgi

Yusuf ÖZTUNÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı

DERGİ DANIŞMA Kurulu

Dergi Sahibi

Prof.Dr. Niyazi CAN

Yayın Kurulu

Baş Editör

Prof. Dr. Alptekin YASIM
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Editörler

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
(Sakarya Ün. Tıp Fakültesi)

Prof. Dr. Ali ÖZER
(İnönü Ün. Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ
(KSÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi)

Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜNEŞ
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER (İstatistik)
(KSÜ Tıp Fakültesi)

Grafik Tasarım ve Dizgi
Yusuf ÖZTUNÇ

Sekreter

Mustafa TÜRKER

Yazışma Adresi:

KSÜ Tıp Fakültesi
Dekanlık Dergi Editörlüğü
46100 KAHRAMANMARAŞ
Tel: 0344 300 34 08
Faks: 0344 300 34 09

Ayşe ÖNER	(Kayseri)
Bülent KANTARÇEKEN	(Kahramanmaraş)
Cahit NACİTARHAN	(Antalya)
Can ACIPAYAM	(Kahramanmaraş)
Deniz TUNCEL	(Kahramanmaraş)
Ekrem KİREÇCİ	(Kahramanmaraş)
Erdoğan OKUR	(Isparta)
Ergül Belge KURUTAŞ	(Kahramanmaraş)
Fahri BAYRAM	(Kayseri)
Fatih YÜZBAŞIOĞLU	(Kahramanmaraş)
Fatma İNANÇ TOLUN	(Kahramanmaraş)
Gökhan ÖZDEMİR	(Kahramanmaraş)
Gülizar SÖKMEN	(Kahramanmaraş)
Gürkan KIRAN	(İstanbul)
Hafize ÖKSÜZ	(Kahramanmaraş)
Hakan KIRAN	(Gaziantep)
Hayati DENİZ	(Gaziantep)
Hasan KAHRAMAN	(Kahramanmaraş)
Hüseyin PER	(Kayseri)
İsrafil ORHAN	(Kahramanmaraş)
K.Uğur ÖZKAN	(Kayseri)
Kamile GÜL	(Kahramanmaraş)
Kutay TAŞDEMİR	(Kayseri)
Leyla HASDIRAZ	(Kayseri)
Mehmet BEKERECİOĞLU	(Kahramanmaraş)
Mete Gürol UĞUR	(Gaziantep)
Metin KILINÇ	(Kahramanmaraş)
Murat ARAL	(Kahramanmaraş)
Murat ÜZEL	(Kahramanmaraş)
Mustafa ÇELİK	(Kahramanmaraş)
Mustafa GÖKÇE	(Kahramanmaraş)
Mürvet YÜKSEL	(Kahramanmaraş)
Neşe YÜCEL	(Kahramanmaraş)
Nurhan KÖKSAL	(Samsun)
Ö. Naci EMİROĞULLARI	(Kayseri)
Öner SAKALLIOĞLU	(Elazığ)
Ramazan GÜNEŞAÇAR	(Kahramanmaraş)
Sami ÖZGÜL	(Kahramanmaraş)
Sefa REŞİM	(Kahramanmaraş)
Selma GÜLER	(Kahramanmaraş)
Sevgi BAKARIŞ	(Kahramanmaraş)
Taner KALE	(Kahramanmaraş)
Tayfun ŞAHİNKANAT	(Kahramanmaraş)
Tufan MERT	(Bolu)
Vedat NACİTARHAN	(Kahramanmaraş)
Vesile ALTINYAZAR	(Aydın)
Yusuf ERGUN	(Kahramanmaraş)
Zafer YÜKSEL	(Kahramanmaraş)

İÇİNDEKİLER Contents

Yıl / Year: 2019
Cilt / Volume: 14
Sayı / Number: 3

Araştırma Makaleleri (Research Articles)

105
Sayfa

Romatoit Artritte Hastalık Aktivitesinin Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi ile İlişkisi

Relation of Disease Severity with Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Rheumatoid Arthritis

Gökhan AYTEKİN, İbrahim AKDAĞ

110
Sayfa

Yeni Tanı Alan Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarımız: 5 Yıllık Deneyim

Newly Diagnosis Patients With A Rare Factor Deficiency: Five Years Experience

Can ACIPAYAM, Ömer DUYURAN, Fehim AKGÜNGÖR, Zübeyde DİNÇER

114
Sayfa

112 Acil Sağlık Hizmeti Çalışanlarının Çalışma Koşulları, Karşılaştıkları Sorunlar ve Çocuk Acil Servisi İle İlgili Beklenti ve

Evaluation of 112 Emergency Health Service Staff Working Conditions, Complaints and Expectations and Attitudes Related to the Pediatric Emergency Department

Ramazan Cahit TEMİZKAN, Muhammet Mesut Nezir ENGİN, Nursel BÜYÜK, Önder KILIÇASLAN, Şengül CANGÜR, Murat YILDIZ, Kenan KOCABAY

119
Sayfa

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda İzole Hepatit B Kor Antikoru (Anti-Hbc Igg) Seropozitifliğinin Araştırılması

Evaluation of Isolated Hepatitis B Core Antibody (Anti-Hbc Igg) Seropositivity in Chronic Hepatitis C Infected Patients

Alper TAHMAZ, Sevil ALKAN ÇEVİKER, Özgür GÜNAL, Süleyman Sırrı KILIÇ

124
Sayfa

Kahramanmaraş Bölgesine Ait Serum Örneklerinde Ölçülen Tümör Belirteçlerinin Referans Değerlerinin Belirlenmesi

Determination of Reference Interval of Tumour Markers in Kahramanmaraş Region, Turkey

Muhammed M. ÜREMİŞ, Nuray ÜREMİŞ

135
Sayfa

Kayseri İl Merkezinde Doğum Yapan Kadınların Doğum Öncesi Bakım Alma Durumu ve Etkileyen Faktörler

Prenatal Care Status and Affecting Factors of Women who Delivered in Kayseri Province

Ayşegül ERDOĞAN, Fevziye ÇETİNKAYA

Olgu Sunumları (Case Reports)

142
Sayfa

Eosinophilic Gastroenteritis: An Unusual Cause of Ascites in an Adolescent Patient

Eozinofilik Gastroenterit: Adölesan Bir Hastada Nadir Görülen Bir Assit Nedeni

Fuat BAŞTÜRK, Can ACIPAYAM, Mehmet Yaşar ÖZKARS, Murat İSPİROĞLU, Ülkü KAZANCI, Osman Nuri ÖZEN, Salim EKİCİ

145
Sayfa

Nadir karşılaşılan sık karıştırılan bir tümör: Lenfanjiyoma Sirkumskriptum (Yüzeyel Lenfatik Malformasyon)

A Rarely Encountered, Frequently Misleading Tumor: Lymphangioma Cirkumscriptum (Superficial Lymphatic Malformation)

Alper URAL, Fatma BİLGİN, Abdülkadir Yasir BAHAR, Mehmet BEKERECİOĞLU

148.

Sayfa

Nadir Yerleşimli Geniş Hacimli Keratokistik Odontojenik Tümör

Rare Located Wide Volume Keratocistic Odontojenic Tumor

Fatma BİLGİN, Alper URAL, Mehmet BEKERECİOĞLU

151.

Sayfa

Kalvaryumda Multifokal Osteosarkom: Nadir Bir Vaka Sunumu ve Literatür Derlemesi

Multifocal Osteosarcoma in the Calvarium: A Rare Case Report and Literature Review

Neslihan KURTUL, Nursel YURTTUTAN, A. Yasir BAHAR, Gökmen AKTAŞ

Derleme(Review)

155.

Sayfa

Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme

Pharmacovigilance: An Evaluation with Regard to Turkish Regulations

Yusuf ERGÜN

162.

Sayfa

Hipertansiyon ve Eretil Disfonksiyon

Hipertansiyon ve Eretil Disfonksiyon

Orçun ALTUNÖREN, Ertuğrul ERKEN, Özkan GÜNGÖR, Yasemin COŞKUN YAVUZ

AMAÇ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayınlar.

KAPSAM

Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Derginin yayın prensipleri, bağımsız, ön yargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine dayanmaktadır. Yayın Kurulu, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE) ve Yayın Etik İlkeleri Komisyonu (COPE) ilkeleri çerçevesinde çalışır.

Yayınlanan yazıların tam metinlerine erişim ücretsizdir. Dergimizde yayınlanan yazılardaki görüş ve sonuçlar yazar(lar)ın görüşü olup, derginin editörler kurulu ve yayın kurulu bir sorumluluk kabul etmemektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

AIM

KSU Medical Journal is a scientific journal which aims to publish original articles, case reports and reviews on different fields of medicine.

SCOPE

KSU Medical Journal is the official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine and aims to reach all national and international medical institutions and staff. It has the highest ethical and scientific standards and has no commercial concerns in publishing manuscript. The publication principles of the journal are based on the principles of independent, peer-review and double-blinded refereeing. Editorial Board of the KSU Medical Journal complies with the criteria of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), and Committee on Publication Ethics (COPE).

Access to full texts of published articles is free. The opinions and results of the articles published in the journal are the opinion of the author (s) and the editorial board of the journal do not accept any responsibility. Journal is published every 3 months, 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish and English.

YAZARLARA BİLGİ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi bilimsel bir dergi olup tıbbın çeşitli alanlarında araştırma makaleleri, olgu sunumları ve derlemeleri yayımlar. Dergi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesinin yayın organı olup ulusal ve uluslar arası tüm tıbbi kurum ve personele ulaşmayı hedeflemektedir. Yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi yılda 3 sayı olmak üzere 4 ayda bir çıkar. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir.

YAYIN KURALLARI

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isimler çalışmayı planlanması, yapılması, yazılması veya revize edilmesi aşamasında görev almalıdırlar. Bütün yazarlar makalenin son halini kabul etmelidirler. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is a scientific journal and publishes research articles, original case reports and reviews in different field of medicine. The journal as an official journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, aims to reach all national and international medical institutions and personnel. The Journal commits to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. The Medical Journal of Kahramanmaraş Sütçü İmam University is published 3 times a year.

PUBLICATION GUIDELINES

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 editors and referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should contribute planning, performing, writing or reviewed of manuscript. All authors should approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETİK SORUMLULUK

Dergi, “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne uygunluk (Web sayfası erişim adresi: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin “Gereç Ve Yöntemler” bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan “Bilgilendirilmiş olur” (Informed Consent) aldıklarını belirtmek zorundadır.

Çalışmada “Hayvan” ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin “Gereç ve Yöntemler” bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Web sayfası erişim adresi: www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAZIM DİLİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce’dir. Makalelerde Türk Dil Kurumu’nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org/dergi adresi, ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) 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 institutional 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 (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

If the proposed publication concerns any commercial product, 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 explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product.

It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

STATISTICAL EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts.

LANGUAGE

The official languages of the Journals are Turkish and English. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. It is the authors’ responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Tüm yazılar editorial ofise <http://dergipark.gov.tr/ksutfd> URL adresinden online olarak gönderilmelidir. Detaylı bilgi dergi web sitesinden ayrıntılı olarak sağlanabilir.

Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

YAYIN HAKKI

1976 Copyright Act'e göre, yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Makale yazarlarına, yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir:

Original Araştırma: Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı:

Özet: Ortalama 200-250 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce bölümlü özet olmalıdır [amaç (objective), gereç ve yöntemler (material and methods), bulgular (results) ve sonuç (conclusion)]

Giriş

Gereç ve Yöntemler

Bulgular

Tartışma

Teşekkür

Kaynaklar

Derleme: Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı:

Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)
Konu ile ilgili başlıklar
Kaynaklar

FOR SUBMITTING AN ARTICLE

All manuscripts and editorial correspondence must be submitted online to the editorial office <http://dergipark.gov.tr/ksutfd>. Detailed submission information is provided at the online editorial office web site.

COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s). Manuscript writers are not paid by any means for their manuscripts.

CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

Original Research Articles: Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content:

Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; English and Turkish)

Introduction

Material and Methods

Results

Discussion

Acknowledgements

References

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.

Content:

Abstract (200-250 words; without structural divisions; English and Turkish)

Titles on related topics

References

Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz;
Türkçe ve İngilizce)
Giriş
Olgu Sunumu
Tartışma
Kaynaklar

YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır. Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır.

KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Başlıkta kesinlikle kısaltma kullanılmaz. Özetle ise herkes tarafından kabul edilen kısaltmalar kullanılabilir (ör: MR, TSH..)

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir.

Şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (pixel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 çözünürlükte taranarak) gönderilmelidir.

Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir

Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

Case Reports: 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.

Content:

Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; English and Turkish)

Introduction
Case report
Discussion
References

MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

The article should be written in computers with Microsoft Word.

ABBREVIATIONS:

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Abbreviation must not be used in title. Abbreviation accepted by everyone are used in abstract (MR, TSH..)

FIGURES, PICTURES, TABLES AND GRAPHICS:

All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article.

Figures, pictures/photographs must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 resolution).

All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic.

For figures, pictures, tables and graphics to be reproduced relevant permissions need to be provided. This permission must be mentioned in the explanation.

Pictures/photographs must be in color, clear and with appropriate contrast

KAPAK SAYFASI:

Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir.

Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

ÖZETLER:

Yazı Çeşitleri bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER:

- En az 2 adet, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
- İngilizce anahtar kelimeler “Medical Subject Headings (MeSH)”e uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Türkçe anahtar kelimeler MeSH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır. Bu yüzden anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri arasından seçilmesi gerekmektedir. Yazarlar bilgilendirme açısından “<http://www.bilimterimleri.com/> adresini ziyaret edebilirler.

TEŞEKKÜR:

Eğer çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda sunulmalıdır.

KAYNAKLAR:

Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce paragraf içerisinde belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp “et al” eklenmelidir. Türkçe kaynaklarda “ve ark.” eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus’ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilemez.

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 no’su belirtilmelidir.

TITLE PAGE:

A concise, informative title and short title (English and Turkish), 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 abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the “Categories of Articles” and placed in the article file.

KEYWORDS:

- They should be minimally two, and should be written English.
- The words should be separated by semicolon (;), from each other.
- Key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

ACKNOWLEDGEMENTS:

Conflict of interest, financial support, grants, and all other editorial (statistical analysis, language editing) and/or technical assistance if present, must be presented at the end of the text.

REFERENCES:

References in the text should be numbered as superscript numbers 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 six 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 cannot be given as reference.

Examples for writing references (please give attention to punctuation):

Format for journal articles;

initials of author’s names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

Örnek:

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014;9: 92-6

Kitap için:

Yazar(lar)ın 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.

Türkçe kitaplar için:

Tür A. Emergency airway management and endotracheal intubation. Şahinoğlu AH, editör. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.9-16.

Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için:

Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Türkçe kitaplar için:

Eken A. Cosmeceutical ingredients: drugs to cosmetics products. Kozmesötik Etken Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

İletişim:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ
e posta: tipfak@ksu.edu.tr
Tel: 0 344 280 34 08

Example:

Yasım A, Uzel M. Total neurovascular injury associated with an elbow hematoma. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2014;9: 92-6

Format for books:

initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW,eds. Wiliams' Textbook of Endocrinology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

Format for books of which the editor and author are the same person:

Initials of author(s)' editor(s)' names and surnames chapter title, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Communication:

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Editörlüğü,
Avşar Yerleşkesi, KAHRAMANMARAŞ
e posta: tipfak@ksu.edu.tr
Tel: 0 344 280 34 08

Romatoit Artritte Hastalık Aktivitesinin Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi ile İlişkisi

Relation of Disease Severity with Mean Platelet Volume and Neutrophil Lymphocyte Ratio in Rheumatoid Arthritis

Gökhan AYTEKİN¹, İbrahim AKDAĞ²

1 MD, Specialist in Internal Medicine, Fellow in Training in Allergy and Clinical Immunology, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, KONYA

2 MD, Associate Professor in Internal Medicine and Nephrology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, ANKARA

Öz

Amaç: Romatoid Artrit (RA), simetrik eroziv sinovit ile karakterize, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) ise inflamasyonun şiddetini belirlemek için kullanılan yeni belirteçlerdir. Biz bu çalışma ile RA'de hastalık aktivitesi ile NLO ve OTH değerleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma Mart 2012 ile Mart 2013 arasında yapıldı. Çalışmaya toplam 156 RA hastası dahil edildi.

Bulgular: NLO aktif hastalık grubunda remisyon grubuna göre daha yüksekti, ancak remisyon grubu ile aktif hastalık grubu arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.616). Düşük hastalık aktivitesi grubunda, orta derecede hastalık aktivitesi grubunda ve yüksek hastalık aktivite grubunda NLO sırasıyla 1.98 ± 0.71 , 2.26 ± 1.04 ve 3.11 ± 2.16 idi. Karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p: 0.030). Remisyon grubu ve aktif hastalık grubunun OTH değerleri sırasıyla 8.54 ± 0.78 ve 8.89 ± 0.99 fl idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.126). Ayrıca remisyon grubu, düşük hastalık aktivite grubu, orta hastalık aktivite grubu ve yüksek hastalık aktivite grubunda OTH sırasıyla 9.31 ± 1.09 , 8.91 ± 0.98 , 8.71 ± 0.97 fl idi. Daha yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda OTH azalmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi (p: 0.206).

Sonuç: NLO, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için faydalı bir belirteçtir. Artan NLO değerleri artmış hastalık aktivitesine işaret eder. Fakat OTH değerlerinin RA hastalarında hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit Oranı, Ortalama Trombosit Hacmi, Romatoid Artrit

Abstract

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease characterized by symmetrical erosive synovitis. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) have been widely used to determine the severity of inflammation. Objectives: We aimed to investigate NLR and MPV values in RA population further assessing the relation between these indices, inflammatory markers and disease activity scores.

Material and Methods: The present study was performed between March 2012 and March 2013, and designed retrospectively. Total 156 patients of RA were included.

Results: The NLR was higher in active disease group but there was not significant difference between the remission group and active disease group (p: 0.616). Also NLR of low disease activity group, moderate disease activity group and high disease activity group were 1.98 ± 0.71 , 2.26 ± 1.04 , and 3.11 ± 2.16 respectively. There is significant difference between groups (p: 0.030). The MPV of remission group and active disease group were 8.54 ± 0.78 fl and 8.89 ± 0.99 fl, respectively and there is no significant difference between both groups (p: 0.126). Also the MPV of remission group, low disease activity group, moderate disease activity group and high disease activity group were 9.31 ± 1.09 fl, 8.91 ± 0.98 fl, 8.71 ± 0.97 fl, respectively. Although MPV is reduced in patients with higher disease activity, it was found that there was no significant difference between the groups (p: 0.206).

Conclusions: NLR can be a useful marker to assess disease activity in RA patients. Increased NLR values may indicate increased disease activity. Whereas, there is a need for comprehensive studies to claim that average platelet volume as an indicator of disease severity in RA patients.

Key Words: Neutrophil Lymphocyte Ratio, Mean Platelet Volume, Rheumatoid Arthritis

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease characterized by symmetrical erosive synovitis. It can be seen in all races and ethnic groups. Rheumatoid arthritis can cause widespread and permanent sequelae and morbidity, if not treated at an early stage(1). Previous studies have shown that rheumatoid arthritis is closely related to prolonged inflammation and inflammation markers such as and C-reactive protein (CRP), sedimentation rate (2, 3).

Simple and easily available parameters such as neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV) obtained from hemogram results are used to demonstrate the prevalence of inflammation in conditions such as cardiovascular diseases, malignancies, diabetes mellitus, hypertension and auto-inflammatory diseases (4-8). Unfortunately, studies on NLR in rheumatoid arthritis, a disease characterized by diffuse inflammation, are limited. In the studies investigating the relationship between MPV and rheumatoid arthritis, the reported results are conflicting (9,10).

İletişim: : Dr. Gökhan AYTEKİN, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Allergi ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Konya

DOI: 10.17517/ksutfd.512962

Tel : 0 505 533 73 55

E-Posta : ayteking@gmail.com

Geliş Tarihi : 15.01.2019

Kabul Tarihi : 15.04.2019

In this study, we aimed to determine the relationship between disease activity scores, which are the indications of disease activity, inflammatory parameters and inflammatory indicators such as NLR and MPV.

MATERIAL AND METHODS

Study Population

Between March 2012 and March 2013, 156 rheumatoid arthritis patients, admitted to Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Internal Medicine and Rheumatology polyclinics, were retrospectively analyzed. American College of Rheumatology criteria were used for the diagnosis of rheumatoid arthritis (11). Patients with coronary artery disease, chronic renal failure, thyroid disease, hepatic insufficiency, active infection with inflammatory disease other than rheumatoid arthritis and patients with a history of trauma and/or surgery in the last 6 months were excluded from the study. The study was reviewed and approved by the Ethics committee of the Dışkapı Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital (decision no. 17/18 of 3 November 2014) and informed consent was obtained from patients.

All patients underwent a detailed physical examination. Disease activity score (DAS28-ESR) including 28 joints was used to determine disease activity. DAS28-ESR is a scoring system in which the patient's delicate and swollen joint count and global health score are calculated with the sedimentation value (11).

The DAS28-ESR scores below 2.6 were considered as remission, 2.6-3.2 as low disease activity, 3.21-5.1 as middle disease activity and over 5.1 values as high disease activity (12).

Blood samples were taken after 12 hours of fasting. Leukocyte, neutrophil, NLR, MPV and sedimentation were obtained by routine laboratory methods. Blood samples were taken into citrate tubes in order to avoid EDTA-induced changes in platelet volume (12). NLR and MPV were obtained by simple mathematical methods from the same hemogram.

Statistical Analysis

SPSS statistics program (SPSS for Windows 16.0, Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Kolmogorov-Smirnov test was used to test the normal distribution of data. Spearman or Pearson correlation was used to investigate the correlation between MPV, NLR, and demographic and laboratory data. The comparison of the groups was done by t-test. Standard deviation was used to express the average. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

RESULTS

This study was performed retrospectively between March 2012 and March 2013. The study included a total of 156 patients (137 female (87.7%) and 19 male (12.2%)) with rheumatoid arthritis who met the study criteria. The mean age of the patients was 52.15 ± 12.35 years (18-85

years).

Mean neutrophil, lymphocyte count and mean platelet volume were $4.52 \pm 1.87 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, $2.21 \pm 0.88 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ and $8.84 \pm 0.96 \text{ fL}$, respectively.

Demographic data of the patients and their classification according to ¹DAS28-ESR scores are summarized in Table 1 and Table 2.

A total of 135 patients (F: M = 13: 2) had active disease (DAS28-ESR \geq 2.6). 38 patients (F:M = 5: 1) showed high disease activity (DAS28-ESR $>$ 5.1), 82 patients (F:M = 13: 1) showed moderate disease activity (DAS28-ESR $>$ 3.2 and 5.1) and 15 patients (F:M=12:1) showed low disease activity. According to DAS28-ESR scores, 21 patients (F:M = 5:2) were in remission (DAS28-ESR $<$ 2.6).

In the remission group, NLR was 2.30 ± 0.30 and in the active disease group, NLR was 2.47 ± 0.13 . Although NLR was higher in the active disease group than the remission group, this difference was not statistically significant ($p: 0.616$). NLR was 1.98 ± 0.71 , 2.26 ± 1.04 , and 3.11 ± 2.16 in patients with low disease activity, moderate disease activity and high disease activity, respectively. There was a statistically significant difference between the groups in terms of NLR ($p: 0.030$).

In our study, we also investigated the relationship between disease activity and MPV in rheumatoid arthritis. In the remission group and active disease group, MPV was $8.54 \pm 0.78 \text{ fl}$ and $8.89 \pm 0.99 \text{ fl}$, respectively. Although the MPV was higher in the active disease group, this difference was not significant ($p: 0.126$). In patients with low disease activity, moderate disease activity and high disease activity, MPV was $9.31 \pm 1.09 \text{ fl}$, $8.91 \pm 0.98 \text{ fl}$, $8.71 \pm 0.97 \text{ fl}$, respectively. Although the MPV was higher in patients with lower disease activity, there was no significant difference between the groups ($p: 0.206$).

There was a positive correlation between DAS28-ESR scores and NLR in patients with active disease ($r: 0.306$, $p: 0.001$), but no correlation was found between DAS28-ESR scores and MPV ($r: -0.151$, $p: 0.08$) (Table 3).

DISCUSSION

In this study, we investigated the relationship between disease activity and NLR and MPV in 156 patients with rheumatoid arthritis determined by DAS28-ESR score. Our results showed that there was a positive correlation between NLR and DAS28-ESR scores in patients with active rheumatoid arthritis. It has been shown that neutrophil lymphocyte ratio, which is a simple, inexpensive and reproducible test result obtained from hemogram results, is an indicator of systemic inflammation in many diseases (13-15) and is closely related to the disease activity markers in inflammatory diseases (16-21).

Mercan et al., Fu H. et al. and Chandrashekara et al. showed that NLR was higher in patients with rheumatoid arthritis compared to patients in remission and correlated with disease activity (16,21,22). Our results are similar to these three studies. At the same time, when we classified patients according to DAS28-ESR scores, we found

Table I: Comparison of demographic and clinical variables among ¹DAS28-ESR groups in rheumatoid arthritis patients

	DAS28-ESR groups		P-value
	DAS28-ESR<2.6	DAS28-ESR≥2.6	
	n: 21	n: 135	
Age	50.19 ± 10.36	52.48 ± 12.64	0,31
Gender (F:M) ²	5:2	13:2	
C-reactive protein, mg/L	8.26 ± 9.96	19.46 ± 29.72	0.02
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	22.10 ± 11.80	42.60 ± 21.40	0.01
Neutrophil to lymphocyte ratio	2.30 ± 0.30	2.47 ± 0.13	0.616
Main platelet volume, ³ fl	8.54 ± 0.78	8.89 ± 0.98	0.126

¹DAS28-ESR: disease activity score with erythrocyte sedimentation rate, ²F: female, M: Male, ³fl: femtolitre

Table II: Comparison of demographic and clinical variables among DAS28-ESR groups in rheumatoid arthritis patients

¹ DAS28-ESR groups	P-value				
	DAS28-ESR<2.6 (Remission) n: 21	DAS28-ESR≥2.6 and ≤3.2 (Low Disease Activity) n: 15	DAS28-ESR >3.2 and ≤5.1 (Moderate Disease Activity) n: 87	DAS28-ESR>5.1 (High Disease Activity) n: 38	
Age	50.2 ± 10.36	46.69 ± 10.42	52.32 ± 12.19	54.82 ± 13.89	0.10
Gender (F:M) ²	5:2	12:1	13:1	5:1	0.07
C-reactive protein, mg/L	8.26 ± 9.96	9.58 ± 10.42	14.41 ± 20.50	34.03 ± 43.72	0.01
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	22.10 ± 11.80	33.54 ± 21.93	37.79 ± 17.26	56.37 ± 23.63	0.01
Neutrophil to lymphocyte ratio		1.98±0.71	2.26±1.04	2.26±1.04	0.030
Main platelet volume, ³ fl		9.31±1.09	8.91±0.98	8.71±0.97	0.206

¹DAS28-ESR: disease activity score with erythrocyte sedimentation rate, ²F: female, M: Male, ³fl: femtolitre

Table III: The correlation between NLR and MPV according to DAS28-ESR

	r	p
DAS28-ESR/NLR ¹	0.306	0.001
DAS28-ESR/MPV ²	-0.151	0.080

¹NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, ²MPV: Main Platelet Volume

statistically significant difference in NLR in patients with low disease activity, moderate disease activity and high disease activity. Although Chandrashekar et al reported similar results, they used DAS-CRP instead of DAS-ESR to classify patients, unlike our study.

Neutrophilia, caused when the neutrophils on the vascular wall get into the blood circulation in rheumatoid arthritis progression, and tendency to lymphopenia, due to endogenous steroids increasing in rheumatoid arthritis progression, are well known clinical conditions. We think that this mechanism is the main reason for the correlation

between NLR and rheumatoid arthritis activity.

Also in this study, we tried to reveal the relationship between MPV and patients with rheumatoid arthritis. Although we found decreased MPV in subjects with high disease activity, this difference was not statistically significant and was not correlated with disease activity. Small sample size and cross-sectional study plan may have caused this. Conflicting results of systemic inflammation and MPV were reported. In 2011, Gasparyan et al. reported that low inflammation and various risk factors resulted in decreased platelet volume (23). However, Yazıcı et al. (9) and Talukdar et al. (24) reported that disease activity and inflammatory markers correlated positively with MPV in patients with rheumatoid arthritis. Kısacık et al. reported that patients with rheumatoid arthritis had lower MPV during active disease and increased platelet volume with treatment (25). It is claimed that relatively large and active platelets are accumulated in regions such as joints where inflammation is more dense, and that there is a relatively low volume of platelets remaining, so MPV is measured low (23).

To the best of our knowledge, our study is one of the rare studies comparing disease activity classified according to DAS28-ESR scores with MPV. Although MPV was lower in patients with high disease activity, this difference was not significant. Anti-coagulation of blood samples, ambient temperature, time to analysis and drugs such as corticosteroids may have affected MPV.

Small sample size and cross-sectional study design were the limitations of our study. Moreover, since the study was conducted only in Turkish population, the results could be affected by racial differences.

As a result, according to our experience in this study; NLR is a useful marker for evaluating disease activity in RA patients. Increased NLR values indicate increased disease activity. However, more comprehensive studies are needed to be able to use MPV values as indicators of disease activity in RA patients.

REFERENCES

1. Kaushik P, Kaushik R. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *The American journal of medicine* 2008;121:e7; author reply e9-10.
2. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1997; 24: 1477-85.
3. Beckham JC, Caldwell DS, Peterson BL, Pippen AM, Currie MS, Keefe FJ, et al. Disease severity in rheumatoid arthritis: relationships of plasma tumor necrosis factor-alpha, soluble interleukin 2-receptor, soluble CD4/CD8 ratio, neopterin, and fibrin D-dimer to traditional severity and functional measures. *J Clin Immunol* 1992; 12: 353-61.
4. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueir G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9.
5. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218-30.
6. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013;36:1357-62.
7. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-5.
8. Kurt M, Onal IK, Sayilir AY, Beyazit Y, Oztas E, Kekilli M, et al. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepato-gastroenterology* 2012;59:1580-2.
9. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21:122-5.
10. Jurcut C, Jurcut R, Caraiola S, Nițescu D, Mihai C, Baicuș A, et al. Platelet histogram indices and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Rom J Intern Med* 2010;48:51-5.
11. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995;38:44-8.
12. Balsa A, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:40-6.
13. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
14. Ozturk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yıldız H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest* 2013;36:593-9.
15. Kuyumcu ME, Yesil Y, Ozturk ZA, Kizilarlanoglu C, Etgül S, Halil M, et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;34:69-74.
16. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2016;30:597-601.
17. Yang W, Wang X, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clin Chim Acta* 2017;465:11-16.
18. Kucuk A, Uslu AU, Ugan Y, Bagcaci S, Karahan AY, Akarmut A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is involved in the severity of ankylosing spondylitis. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:722-5.
19. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26:372-6.
20. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, Ugan Y, Yılmaz R, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-5.

21. Fu H, Qin B, Hu Z, Ma N, Yang M, Wei T, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2015;61:269-73.
22. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheumat Dis* 2017;20:1457-1467.
23. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
24. Talukdar M, Barui G, Adhikari A, Karmakar R, Ghosh UC, Das TK. A Study on association between common haematological parameters and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Diag Res:* 2017;11:Ec01-ec04.
25. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.

Yeni Tanı Alan Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarımız: 5 Yıllık Deneyim

Newly Diagnosis Patients With A Rare Factor Deficiency: Five Years Experience

Can ACIPAYAM¹, Ömer DUYURAN², Fehim AKGÜNGÖR², Zübeyde DİNÇER²

¹Doç.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

²Arş.Gör.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Amaç: Kanama bozuklukları arasında fibrinojen (Faktör I), Faktör II, Faktör V, kombine Faktör V ve Faktör VIII, Faktör VII, Faktör X, Faktör XI, Faktör XII ve Faktör XIII eksiklikleri, dünya genelinde nadir görülür. Tüm faktör eksikliklerinin %3-5'ini oluşturur. Nadir faktör eksikliği olan hastalarda heterojen klinik tablo görülür. Hafif ya da orta dereceli kanamadan ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalara kadar farklı semptomlar görülebilir. Bu çalışmada hastanemizde yeni tanı alan nadir faktör eksikliği olan hastaların değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014 ve Ocak 2019 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü'nde tanı alan nadir faktör eksikliği olan 18 yaş altı hastalar incelendi.

Bulgular: Nadir faktör eksikliği olan 17 hastanın 9'u (%52,9) erkek, 8'i (%47,1) kızdı. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,6 \pm 4,3$ yıl (0-14 yıl) güncel yaşı $9,5 \pm 4,6$ yıl (1-16 yıl) ve faktör düzeyi $9,1 \pm 11,1$ olarak bulundu. Hastaların 8'inde Faktör VII, 3'ünde Faktör XIII, 2'sinde Faktör V, 2'sinde Faktör XII, 1'inde Faktör V ve VIII ve 1'inde Faktör I eksikliği tanısı konuldu. On yedi hastanın 9'unda kanama vardı. İki kişi diş eti, 2'si burun, 1'i göbük, 1'i iliopsoas, 1'i gastrointestinal sistem, 1'i sünnnet sonrası kanama ve 1'i topuk kanı alınırken kanamanın durmaması şeklindeydi. Ciddi kanama olan 5 hastanın 3'ü Faktör XIII, 1'i Faktör VII ve 1'i Faktör I eksikliği tanılıydı. Faktör I eksikliği olan kız hasta 10 günlükken topuk kanı alımı sırasında kanamanın durmaması nedeniyle tanı aldı. En küçük yaşta tanı konulan kız hasta 6 günlükken ciddi göbük kanaması nedeniyle hastanemize başvurdu ve Faktör XIII eksikliği tanısı konuldu. Faktör XIII eksikliği tanısı olan bir kız hasta bisikletten düşme nedeniyle oluşan iliopsoas kanaması ve sonrasında gelişen intrakranial kanama nedeniyle 8 yaşında eksitus oldu.

Sonuç: Kanama şikâyeti olan ya da olmayan hastalarda nadir faktör eksikliği tanısı ayırıcı tanıda olmalıdır. Bu hastaların erken dönemde tanısı konularak, ciddi kanamaların önlenmesi ve tedavisi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Nadir faktör eksiklikleri, kanama, çocuk

Abstract

Objective: Hemorrhagic disorders include fibrinogen (Factor I), Factor II, Factor V, combined Factor V, and Factor VIII, Factor VII, Factor X, Factor XI, Factor XII, and Factor XIII deficiencies. It constitutes 3-5% of all factor deficiencies. A heterogeneous clinical picture is seen in patients with rare factor deficiency. From mild to moderate bleeding to severe and life-threatening bleeding, different symptoms may occur. The aim of this study was to evaluate the patients with newly diagnosed rare factors in our hospital.

Material and Methods: Patients under 18 years of age with a rare factor deficiency diagnosed in the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Kahramanmaraş Sütçü İmam University between January 2014 and January 2019 were examined.

Results: Of the 17 patients with rare factor deficiency, 9 (52.9%) were male and 8 (47.1%) were female. The mean age at diagnosis was 7.6 ± 4.3 years (0-14 years), the mean age was 9.5 ± 4.6 years (1-16 years) and factor level $9.1 \pm 11.1\%$. Factor VII was diagnosed in 8 patients, Factor XIII in 3 patients, Factor V in 2 patients, Factor XII in 2 patients, Factor V and VIII in 1 patient and factor I deficiency in 1 patient. 9 out of 17 patients had bleeding. Two had gums, 2 had nose, 1 had umbilical cord, 1 had iliopsoas, 1 had gastrointestinal system, 1 had hemorrhage after circumcision and 1 had heel blood while bleeding did not stop. Of the 5 patients with severe bleeding, 3 had Factor XIII, 1 had Factor VII and 1 had Factor I deficiency. The girl patient with Factor I deficiency was diagnosed at the age of 10 days because he did not stop bleeding during heel blood intake. The girl patient, who was diagnosed at the young age, was admitted to our hospital with severe belly bleeding at the age of 6 days and was diagnosed as Factor XIII deficiency. A girl patient with Factor XIII deficiency died at the age of 8 due to iliopsoas hemorrhage due to falling off the bicycle and after occurring intracranial hemorrhage.

Conclusion: The diagnosis of rare factor deficiency should be in the differential diagnosis in patients with or without bleeding complaints. Early diagnosis of these patients is important and prevention and treatment of serious bleeding are important.

Key Words: Rare factor deficiencies, hemorrhage, child

GİRİŞ

Kanamalar bozuklukları arasında fibrinojen (Faktör I), Faktör II, Faktör V, kombine Faktör V ve Faktör VIII, Faktör VII, Faktör X, Faktör XI, Faktör XII ve Faktör XIII eksiklikleri, dünya genelinde nadir görülür. Tüm

faktör eksikliklerinin %3-5'ini oluşturur. Nadir faktör eksikliklerinin kalıtım tipi genellikle otozomal resesiftir (1). Bu nedenle erkeklerin yanı sıra kızlarda da görülebilir. Nadir faktör eksikliği olan hastalarda heterojen klinik tablo görülür. Hafif ya da orta dereceli kanamadan ciddi

İletişim: Doç. Dr. Can ACIPAYAM, KSÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kahramanmaraş

Tel : 0505 741 38 71, 0344 3003 765

E-Posta : cacipayam@hotmail.com

Geliş Tarihi : 15.03.2019

Kabul Tarihi : 14.05.2019

DOI: 10.17517/ksutfd.540503

ve hayatı tehdit eden kanamalara kadar farklı semptomlar görülebilir. Nadir faktör eksikliklerinde görülen en tipik semptomlar mukozal sistem ve invaziv işlemler sırasında oluşan beklenmedik kanamalardır. En ciddi semptomlar intrakranial kanamalarda oluşur (Faktör VII ve Faktör XIII eksikliğinde daha sık görülür). Gastrointestinal sistem kanamaları, tekrarlayan hematoma ve hemartrozlar Faktör X eksikliğinde daha sık görülür (2). Tekrarlayan ciddi kanaması olan kişilerde profilaksi düşünülebilir.

Dünya Hemofili Federasyonu'na göre, nadir faktör eksikliklerinden Faktör XI ve Faktör VII eksikliği daha sık görülür ve toplam nadir faktör eksikliklerinin (sırasıyla) %37 ve %23'ünü oluşturur. Fibrinojen ve Faktör V eksiklikleri %10'unu, Faktör X eksikliği %9 ve Faktör XIII eksikliği %6'sını oluşturur. Kombine Faktör V ve Faktör VIII (%3) ve Faktör II (%2) eksiklikleri en nadir kanama bozuklukları olarak rapor edilmiştir (3). Kalıtsal nadir faktör eksikliklerinin tanısı doğum öncesi amniyosentez ve koryonik villus örnekleme ile konulabilmektedir. Bilinen mutasyonlar araştırılabilir. Prenatal erken tanı hamileliğin devamı hakkında karar alma ve erken müdahale için avantaj sağlar (3).

Bu çalışmada 5 yıllık süreçte yeni tanı alan nadir faktör eksikliği olan hastaların bilgileri paylaşılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada nadir faktör eksikliği tanısı konulan hastaların laboratuvar değerleri, kanama durumları ve ciddiyetlerinin belirlenmesi amaçlandı. Ocak 2014 ve Ocak 2019 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde tanı alan nadir faktör eksikliği olan 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait bilgiler hasta dosyalarından alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, faktör düzeyleri, beyaz küre, hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, platelet sonuçları, kanama sıklıkları, kanama ciddiyetleri ve kanama yerleri incelendi. Elde edilen veriler "IBM SPSS Statistics 22" istatistiksel paket programı kullanılarak ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde dağılımlar elde edildi.

BULGULAR

Nadir faktör eksikliği olan 17 hastanın 9'u (% 52,9) erkek, 8'i (% 47,1) kızdı. Hastaların ortalama tanı yaşı 7,6±4,3 yıl (0-14 yıl), güncel yaşı 9,5±4,6 yıl (1-16 yıl), beyaz küre sayısı 9185±3392/mm³, hemoglobin 13,1±2,1g/dL, hematokrit % 38,6±5,4, ortalama eritrosit hacmi 80,4±6,8fL, trombosit sayısı 327437±114316/mm³ ve faktör düzeyi % 9,1±11,1 olarak bulundu. Hastaların 8'inde Faktör VII, 3'ünde Faktör XIII, 2'sinde Faktör V, 2'sinde Faktör XII, 1'inde Faktör V ve VIII ve 1'inde Faktör I eksikliği tanısı konuldu (Tablo 1).

On yedi hastanın 9'unda kanama vardı. İki dış eti, 2'si burun, 1'i göbük, 1'i iliopsoas, 1'i gastrointestinal sistem, 1'i sünnet sonrası kanama ve 1'i topuk kanı alınırken kanamanın durmaması şeklindeydi. Ciddi kanama olan 5 hastanın 3'ü Faktör XIII, 1'i Faktör VII ve 1'i Faktör I eksikliği tanılıydı. Faktör I eksikliği olan hasta

10 günlükken topuk kanı alımı sırasında kanamanın durmaması nedeniyle tanı aldı. En küçük yaşta tanı konulan kız hasta 6 günlükken ciddi göbük kanaması nedeniyle hastanemize başvurdu ve Faktör XIII eksikliği tanısı konuldu. Faktör XIII eksikliği tanısı olan bir kız hasta bisikletten düşme nedeniyle oluşan iliopsoas kanaması ve sonrasında gelişen intrakranial kanama nedeniyle 8 yaşında exitus oldu.

Faktör VII eksikliği olan 8 hastanın 1'i kız, 7'si erkekti. Faktör VII eksikliği olan hastaların ortalama tanı yaşı 8,6±4,5 yıl (2 ay-14 yıl), güncel yaşı 10,6±4,0 yıl (5-16 yıl), beyaz küre sayısı 8901±3098/mm³, hemoglobin 13,7±1,1g/dL, hematokrit % 39,9±3,1, ortalama eritrosit hacmi 82,8±8,3fL ve trombosit sayısı 284625±67341/mm³ olarak bulundu (Tablo 1). Faktör VII eksikliği olan 5 hastada kanama yoktu. Kanama olan 3 hastanın ikisinde ciddi olmayan burun kanaması vardı. Ciddi kanaması olan erkek hasta 2 aylıkken tanı aldı ve tekrarlayan ciddi gastrointestinal kanamaları (kanama durumunda rekombinant aktive faktör VIIa (rFVIIa) tedavisi alıyor) vardı. Bu hastanın erkek kardeşi de aile taramasıyla 7 yaşında faktör VII eksikliği tanısı aldı ve kanama şikâyeti yoktu.

TARTIŞMA

Afibrinojeneminin (Faktör I) tahmini prevalansı milyonda birdir. Kadınlarda daha sık görülür. Otozomal resesif geçişlidir. Prevalanstaki coğrafi farklılıklar akraba evliliklerine bağlıdır. Fibrinojen, karaciğerde sentezlenir, fibrin pıhtısı oluşumuna katılır, primer substrattır. Olguların %85'i yenidoğan döneminde göbük kanaması ile kendini gösterir. Mukoza kanaması, hematoma en sık rastlanan kanama bulgularındandır (4). Bizim çalışmamızda hastalarımızın birinde Faktör I eksikliği mevcuttu. On günlükken topuk kanı alımı sonrası kanamanın durmaması nedeniyle başvurdu ve afibrinojenemi tanısı konuldu.

Genel olarak Faktör V eksikliğinin prevalansı konusunda yeterli veri olmasa da milyonda bir olduğu düşünülmektedir. Faktör V, yapı olarak Faktör VIII ile benzerlik göstermektedir. Kanamalar genelde deri ve mukoza kanamaları şeklindedir ve doğumu takip eden ilk yıllar içerisinde görülür. Ancak daha geç yaşlarda tanı alan hastalar da mevcuttur (4). Bizim çalışmamızda hastaların 2'sinde Faktör V eksikliği mevcuttu. Hastaların biri erkek biri kızdı ve hastalar sırasıyla 8 yaş ve 9 yaşında tanı aldılar. Ciddi kanamaları olmadı. Hastalar tedavi ya da profilaksi almadılar. Bir hastamızda kombine Faktör V ve Faktör VIII eksikliği tanısı konuldu. Hastamız 12 yaşındaydı ve ciddi kanaması yoktu.

Faktör VII, 13. kromozomun uzun kolunda (13q34) bulunan gen tarafından kodlanır. Karaciğerde K vitamini ile sentezlenen, pıhtılaşma mekanizmasında ekstrensek yolda yer alan bir proteindir. Yarılanma ömrü kısadır (3-6 saat) (5). Homozigot ya da heterozigot olgularda Faktör VII'nin tamamen yokluğu söz konusu değildir. Heterozigot bireyler tamamen sağlıklı olup travma sonrasında bile kanama gözlenmeyebilir. Homozigot bireyler semptomatik olup hafif burun kanamalarından, ağır kafa içi kanamalarına kadar çok farklı şiddette kanama tabloları gösterebilir. Hayatı tehdit eden kafa içi ve gastrointestinal sistem kanamaları özellikle yenidoğan

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.

	*FI eks.	FV eks.	*FV+-VIII eks.	FVII eks.	*FXII eks.	FXIII eks.	Toplam					
	K	K	E	K	K	E	K	K	E	K	E	T
Sayı(n)	1	1	1	1	1	7	2	2	1	8	9	17
Tam Yaşı(yıl)	0	8	9	12	8	8,7	8	4	1	6,5	7,9	7,6
Ortalama												
Yaş(yıl)	1	8	12	16	9	10,8	10	4,5	6	7,9	10,4	9,5
Ortalama												
WBC(/mm3)	15520	9820	7000	17710	7810	9057	7100	9765	7360	10573	8640	9185
Ortalama												
HGB(g/dL)	17,8	12,8	13,5	9,6	13,2	13,8	12,4	11,8	10,3	12,7	13,4	13,1
Ortalama												
HCT(%)	51,7	39,8	38,2	28,9	38,3	40,1	37,6	34,5	33,5	37,9	39,2	38,6
Ortalama												
MCV(fL)	100	77,6	81,1	75,9	80,7	83,1	80	80,1	72,1	81,8	81,6	80,5
ortalama												
PLT(x103/mm3)	77	343	374	343	397	268	370	411	549	340	311	327
Ortalama												
Ortalama Faktör Düzeyi(%)	0	8,4	0,5	6	1,9	18,3	4,0	3,5	4,0	3,9	14,3	9,1
(min-maks)						(2,2-37)	(3-5)	(3-4)		(0-8,4)	(0,5-37)	(0-37)

FI eks.: Faktör I eksikliği, FV eks.: Faktör V eksikliği, FV+VIII eks.: Kombinefaktör V ve faktör VIII eksikliği, FVII eks.: Faktör VII eksikliği, FXII eks.: Faktör XII eksikliği, FXIII eks.: Faktör XIII eksikliği, K: Kız, E: Erkek, T: Toplam, WBC: Lökosit sayısı, HGB: Hemoglobün HCT: Hemotokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLT: Platelet sayısı, min: minimum, maks: maksimum

*Sadece kız hasta vardır

döneminde zorlu doğumlar sonrasında gelişebilmektedir (6). Aynı mutasyona sahip bireyler bile benzer klinik tabloyu göstermeyebilirler. Bu durum hastalık fenotipinin oldukça heterojen olmasına ve hangi yaşta ortaya çıkacağına öngörülebilmesine neden olmaktadır (7,8). Fışgın ve ark. (6) 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada nadir görülen koagülasyon bozuklukları içinde faktör VII eksikliği görülme oranı %34 ile en sık kanama bozukluğu olarak bildirilmiştir. Faktör VII eksikliği olan hastalarda intrakraniyal kanama oranı %13,2 ve ölüm oranı %3,8 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların 8'inde Faktör VII eksikliği mevcuttu. Hastaların 1'i kız 7'si erkekti, tanı yaşları 2ay-14 yaş aralığında değişkenlik gösterdi. Hastaların 5'inde kanama yoktu. Kanama olan 3 hastanın 1'inde (erkek hasta) tekrarlayan ciddi gastrointestinal kanamaları (kanama durumunda rekombinant aktive Faktör VIIa (rFVIIa) tedavisi alıyor) vardı. Bu hastanın erkek kardeşi de aile taramasıyla Faktör VII eksikliği tanısı aldı. Ciddi kanaması olan erkek hasta dışındaki 7 hasta tedavi ve profilaksi almadı.

Nadir faktör eksikliklerinden Faktör XI eksikliği sık

görülür (3). Faktör XI eksikliği tanısı alan hastamız bulunmamaktadır. Bunun sebebi ciddi faktör eksikliği (≤ 1) olan bireylerde bile hafif klinik sergileyebilir. Taravmaya rağmen asemptomatik olabilir (2).

İlk defa 1955 yılında John Hageman isimli bir hastada gösterilmiş olması nedeniyle Hageman faktör de denilen faktör XII eksikliği nadir bir durumdur. FXII eksikliği genellikle klinik belirti vermeyen bir durum olması nedeni ile gerçek sıklığı hakkında fazla veri bulunmamaktadır. Sıklığının milyonda bir olduğu tahmin edilmektedir (4). Bizim çalışmamızda hastalarımızın 2'sinde faktör XII eksikliği mevcuttu. İkiside kız olan hastalar 6 yaş ve 10 yaşlarında tanı aldılar, ciddi kanamaları hiç olmadı, herhangi tedavi ya da profilaksi almadılar.

Faktör XIII eksikliği, milyonda 1-3 sıklıkta görülen nadir bir hastalıktır. Akarba evliliğinin çok görüldüğü toplumlarda daha sık görülebilmektedir (4). İlk kez 1960 yılında Duckert tarafından bildirilmiş Faktör XIII eksikliği otozomal resesif geçişlidir ve her iki cinste de görülebilen bir hastalıktır. 1990 yılına kadar 200 üzerinde faktör

XIII eksikliği olgusu bildirilmiştir (9,10). Hasta kişilerde Faktör XIII düzeyi normal değer %1'inden azdır. Hemen hepsinde doğum sonrası göbek kordonundan kanama görülür. Hastalık ekimoz ve hematoma oluşumu, travma sonrası uzun süren kanamalarla kendini gösterir. Kanama çoğu kez travmadan hemen sonra başlar, bazen ise 12-36 saat sonrasında görülebilir. Hasta kadınlarda gebelikte tekrarlayan düşükler olabilir (10). Faktör XIII eksikliği 3 grupta toplanabilir. Tip I de her iki subunit eksiktir, tip II de subunit A yoktur, tip III de ise subunit B eksiktir. En sık görülen şekli subunit A proteini eksikliğidir (9,11). Faktör XIII yarı ömrü uzun (19 gün) olduğu için, replasman tedavisi başarılıdır. 3-4 haftada bir TDP transfüzyonu ile etkili hemostaz sağlanabilir (10). Bizim çalışmamızda 3 hastada Faktör XIII eksikliği mevcuttu. İki kız 1'i erkekti. Üç hastanın da ciddi kanamaları vardı. Yaşayan hastalarımızın birisinde sünnet sonrası ciddi kanama, diğerinde ciddi göbek kanaması ile 6 günlükken tanısı konuldu. Bir diğer hastamız ise bisikletten düşme nedeniyle oluşan iliopsoas kanaması ve sonrasında gelişen intrakranial kanama nedeniyle 8 yaşında exitus oldu.

Sonuç olarak; kanama şikâyeti olan ya da olmayan hastalarda nadir faktör eksikliği tanısı ayırıcı tanıda olmalıdır. Bu hastaların erken dönemde tanısı konularak, ciddi kanamaların önlenmesi ve tedavisi önemlidir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada adı geçen araştırmacıların arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Manisha M, Ghosh K, Shetty S, Nair S, Khare A, Kulkarni B, et al. Spectrum of inherited bleeding disorders from Western India. *Haematologia* (Budap). 2002; 1: 39-47.
2. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015; 125: 2052-61.
3. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2008; 202-10.
4. Ünivar A, Celkan T, Fışgın T, Belgemen T, Ar CA, Demir M. Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2013.
5. Bladbjerg EM, Gram J, Jespersen J. Plasma concentrations of blood coagulation factor VII measured by immunochemical and amidolytic methods. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000; 60: 161-8.
6. Fışgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınç Y, Türker M, Timur C, et al. Rare coagulation disorders: a retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Haematol*. 2012; 29: 48-54.
7. Shahbazi S, Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J* 2019; 23: 165-74.
8. Rosen ED, Xu H, Liang Z, Martin JA, Suckow M, Castellino FJ. Generation of genetically-altered mice producing very low levels of coagulation factor VII. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 493-7.
9. Saito M, Asakura H, Yoshida T, Ito K, Okafuji K, Yoshida T, et al. A familial factor XIII subunit B deficiency. *Br J Haematol*. 1990; 74: 290-4.
10. Krumdieck R1, Shaw DR, Huang ST, Poon MC, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Med*. 1991; 90: 639-45.
11. Girolami A, Sartori MT, Simioni P. An updated classification of factor XIII defect. *Br J Haematol*. 1991; 77: 565-6.

112 Acil Sağlık Hizmeti Çalışanlarının Çalışma Koşulları, Karşılaştıkları Sorunlar ve Çocuk Acil Servisi İle İlgili Beklenti ve Tutumlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of 112 Emergency Health Service Staff Working Conditions, Complaints and Expectations and Attitudes Related to the Pediatric Emergency Department

Ramazan Cahit TEMİZKAN¹, Muhammet Mesut Nezir ENGİN², Nursel BÜYÜK², Önder KILIÇASLAN¹, Şengül CANGÜR³, Murat YILDIZ⁴, Kenan KOCABAY⁵

¹ Yrd.Doç.Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, DÜZCE

² Araş. Gör. Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, DÜZCE

³ Doç. Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, DÜZCE

⁴ Düzce İl Sağlık Müdürlüğü, DÜZCE

⁵ Prof. Dr. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A, DÜZCE

Öz

Amaç: Düzce ilinde görev yapan 112 Acil Sağlık Hizmeti çalışanlarının çalışma koşulları, karşılaştıkları sorunlar ve Düzce Üniversitesi Hastanesi Çocuk Acil Servisi'ne yapılan sevkler sırasında beklenti ve tutumlarını etkileyen faktörleri belirlemek, olumsuzlukları saptamak ve bu olumsuzlukların giderilmesi için yapılacak çalışmalara yönelik bilgi sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Mart 2017-1 Haziran 2017 tarihleri arasında Düzce 112 İl Ambulans Servisi Başhekimliğinde aktif olarak sahada bulunan çalışan personel arasından anketi doldurmayı kabul eden 115 kişi alındı. Hazırlanan anket formunu doldurmaları istendi. Çocuk Acil Servisi ile ilgili beklenti ve tutumlarını etkileyen faktörler ve sosyodemografik özellikler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılanların 51'i (%44,3) erkek, 64'ü (%55,7) kadındır. Ankete katılan çalışanlara 112 personeline Çocuk Acil Servis Personelinin tutumu sorgulandığında 70'inin (%60,8) uygun, 35'inin (%30,4) az uygun ve 10'unun (%8,6) yetersiz bulunduğu görüldü.

Sonuç: Çocuk Acil Servisimizin hasta karşılama konusunda hızlı olduğu ve bununla 112 Acil Servis Hizmetleri çalışanları tarafından Çocuk Acil Servisi Personeli tutumunun uygunluk değerlendirilmesinde büyük etki ettiği gözlemlendi. Bizim çalışmamızla birlikte ülke genelinde 112 Acil Servis Hizmetleri çalışanlarının çalışma koşullarını iyileştirmeye yönelik ulusal düzeyde geniş katımlı çalışmalar yapılabilir, elde edilen sonuçlara göre de ilgili mevzuatta düzenlemeler yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: 112 Acil Sağlık Hizmeti, Çocuk Acil Servisi, Beklenti, Tutum, Çalışma Koşulları

Abstract

Objective: The working conditions of 112 Emergency Health Service employees who worked in Duzce province, the problems they encounter and the factors affecting their expectations and attitudes during the referrals made to the Duzce University Hospital Pediatric Emergency Department are determined, to determine the negativities and to provide information about the work to be done to eliminate these negativities.

Methods: Between March 1, 2017 and June 1, 2017, 115 employees were accepted to fillout the questionnaire among staff working actively engaged in the Duzce 112 Provincial Ambulance Service headquarters. They were asked to fillout the survey form. Factors affecting the expectations and attitudes of the Pediatric Emergency Department and sociodemographic characteristics were investigated.

Results: The 51 (44.3%) out of the participants were male and 64 (55.7%) were female. When asked about the attitude of the pediatric emergency service personnel, 112 (60.8%) were found as suitable, 35 (30.4%) less suitable and 10 (8.6%) not sufficient.

Conclusion: It was observed that our Pediatric Emergency Department was fast in terms of patient reception and that 112 Emergency Service Staff had a great influence on the evaluation of the suitability of the Pediatric Emergency Service staff. Our study observations showed that, we can carryout wide-ranging activities at the national level to improve the working conditions of 112 Emergency Service Workers and regulations can be made in the relevant legislation.

Key Words: 112 Emergency Health Service, Pediatric Emergency Department, expectation, attitude, working conditions

GİRİŞ

112 Acil Sağlık Hizmetleri (ASH) bireyin yaşamını tehdit eden veya acil sağlık bakımını gerektiren zamanlarda, hastanın nakli süresince yaşamsal fonksiyonlarını sürdürmesine yardımcı olan ve en kısa sürede acil servislere ulaşımını sağlayan çok önemli

olan bir halk sağlığı hizmetidir. Ülkelerdeki hizmetlerin sunumu ve ambulans kullanım oranları sosyoekonomik, yerel ve kültürel koşullara bağlı olarak farklılık arz etmektedir. Dünyanın genelinde Acil Ambulans Hizmetleri il veya bölge ölçeğinde Komuta Kontrol Merkezlerinin sevk ve idaresinde 24 saat kesintisiz

Bu çalışma 14. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur (18-21 Ekim 2017, Adana)

İletişim: Dr. Muhammet Mesut Nezir ENGİN, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konuralp yerleşkesi Merkez/Düzce 81000

Tel : 0 542 6378810

E-Posta : doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi : 26.05.2018

Kabul Tarihi : 28.05.2019

DOI: 10.17517/ksutfd.427435

olarak verilmektedir (1, 2). Acil servis birçok hastanın hastane hizmetleriyle karşılaşmasının ilk yeri olduğu için hastanenin itibarının önemli bir belirleyicisidir (3).

Hastane öncesi acil bakım hizmetleri ülkemizde ilk kez 1986 yılında üç büyük ilde (Ankara, İzmir, İstanbul) 077 numaralı telefon ile ulaşılan, "077 Hızır Acil Servisi" adıyla hizmete girmiştir (1). Sağlık Bakanlığı 1994 yılında yeniden yapılandırma kapsamında hastane öncesi Acil Sağlık Hizmetleri servisini kurmuş ve ülke düzeyinde yaygınlaştırmaya başlamıştır. Bugün tüm illerimizde 112 Acil Sağlık Hizmeti sunulmaktadır (4-6). 112 ASH'nin kalitesi, hastaların gelecekteki refahı ve yaşam kalitesi üzerinde çok büyük bir etkiye sahiptir (7).

Ülkemizde Çocuk Acil Servisi (ÇAS) ilk olarak İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde 1980 yılında kuruldu (8). Temmuz 2009 yılında yayınlanan Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği ile Çocuk Acil resmi olarak Bilim Dalı olarak kabul edilmiştir (9). Tıpta Yan Dal Uzmanlık Sınavında 2011 yılında kontenjan açılarak yan dal eğitimi vermeye başlanmıştır. Ülkemizde ÇAS hizmeti sistemli olarak hala bütün hastanelerde verilememektedir. ÇAS bulunan yerlerde hizmet Çocuk Acil Uzmanı sayısı yetersiz olduğundan genellikle çocuk hastalıkları uzmanı veya pratisyen doktorlar tarafından verilmektedir.

Çocuk Acil Servisi çocukların yaşamlarının tehdit altında olduğunda "çocuk acil hastalıkları ve durumları" konusunda donanımlı, deneyimli hekimler tarafından tedavi edildikleri birimdir. Ambulans ile hastaneye getirilen hastaların hızlı bir şekilde değerlendirilip müdahalede bulunulması gerekmektedir. Hasta nakli sırasında 112 ASH çalışanlarının çalışma koşulları, karşılaştıkları sorunlar ve ÇAS personeli ile ilgili beklentilerinin sorgulanıp hizmet aksamalarına sebep olabilecek faktörlerin elimine edilmesi acil hastalara doğru, hızlı ve etkili tedavi yapılması için önem arz etmektedir.

Hayat kurtarıcı müdahaleler genellikle hastanenin dışında başlar, bundan dolayı çoğu zaman kritik hastalara gerekli müdahalede bulunan ilk kişi ASH çalışanlarıdır. Hastaların değerlendirilmesi ve sonrasında uygun müdahalede bulunarak ÇAS'a sevkleri oldukça önemlidir (10).

Bu çalışmanın amacı, Düzce ilinde görev yapan 112 ASH çalışanlarının çalışma koşulları, karşılaştıkları sorunları ve Düzce Üniversitesi Hastanesi ÇAS'a yapılan sevkler sırasında beklenti ve tutumlarını etkileyen faktörleri belirlemek, olumsuzlukları saptamak ve bu olumsuzlukların giderilmesi için yapılacak çalışmalara yönelik bilgi sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce İl Sağlık Müdürlüğü'ne çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra çalışmanın yapılması için Sağlık Müdürlüğünden onay alındı. Etik kurul onayı alındı. Çalışmaya 1 Mart 2017-1 Haziran 2017 tarihleri arasında Düzce 112 İl Ambulans Servisi Başhekimliğinde aktif olarak sahada çalışan personel arasından anketi doldurmayı kabul eden 115 kişi alındı. 2017 yılında 112 Ambulansı ile hastanemize 1057 vaka getirildiği saptandı.

Çalışmaya alınan 112 ASH çalışanları çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi ve izin alındı. Anket doldurmayı kabul eden personel ile yüz yüze görüşüldü ve çalışmanın amacı açıklandı. Hazırlanan anket formunu doldurmaları istendi. Sosyodemografik özellikler ve kurumda çalışma süreleri kaydedildi. Hasta teslim süresi memnuniyeti, çocuk acil servisinin hasta karşılamasının hızlı olma durumu, 112 hastasına çocuk acil personelinin tutumu, çocuk hastaya müdahalede zorluk yaşanma durumu, yenidoğan ve çocuk hastaya damar yolu açılabilme durumu, yenidoğan ve çocuk hasta monitorizasyonunda sorun yaşanma durumu ve çocuk hasta için yeterli donanım durumu sorgulandı. Aktif olarak sahada çalışmayan personel çalışma dışı bırakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows) paket programı kullanıldı. Çalışmada yer alan değişkenlerin özellikleri doğrultusunda tanımlayıcı istatistikler ve frekans dağılımları hesaplandı. Kategorik nitelikteki değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher Freeman Halton testleri kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise Binomial ve Chi-Square (post hoc: Bonferroni adjustment metot) testlerinden yararlanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

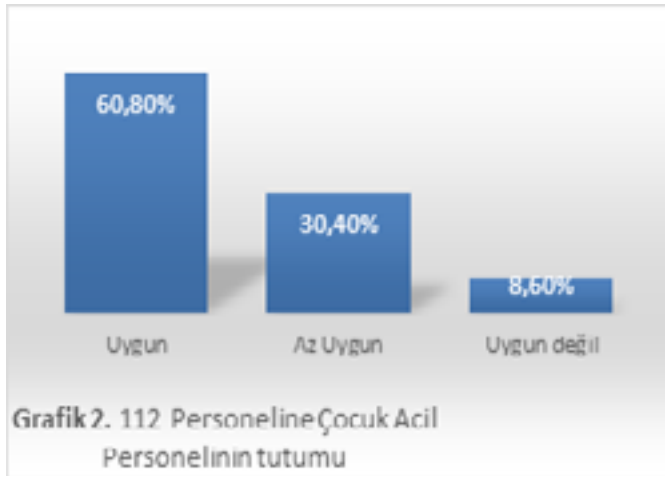
Çalışmaya katılanların 51'i (% 44,3) erkek, 64'ü (% 55,7) kadın olup, 62'sinin (% 54) 20-29 yaş aralığında olduğu, 44'ünün (% 38,2) 30-39 yaş aralığında olduğu gözlemlendi. Çalışanların medeni halleri sorgulandığında 62'sinin (% 53,9) evli, 52'sinin (% 45,2) bekar ve 1'inin (% 0,87) boşanmış olduğu saptandı. Eğitim seviyeleri açısından 43'ünün (% 37,4) lise mezunu ve 65'inin (% 56,5) üniversite veya lisansüstü mezunu olduğu görüldü

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri		
Değişken	n	%
Cinsiyet		
Erkek	51	44,3
Kadın	64	55,7
Medeni Durum		
Evli	60	52,2
Bekar	49	42,6
Boşanmış	1	0,87
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	0	0
Okuryazar	0	0
İlkokul / Ortaokul	0	0
Lise ve dengi okul	43	37,4
Üniversite ve üstü	65	56,5

Katılımcıların kurumda çalışma sürelerine bakıldığında 6'sının (% 5,2) 1 yıldan az süredir çalıştığı, 46'sının (% 40) 1-5 yıl arasında çalıştığı, 47'sinin (% 40,8) 5-10 yıl arasında çalıştığı ve 16'sının (% 13,9) 10-20 yıl arasında çalıştığı öğrenildi (Grafik 1). Ankete

katılan çalışanlara 112 personeline Çocuk Acil Servis Personelinin tutumu sorgulandığında 70'inin (% 60,8) uygun, 35'inin (% 30,4) az uygun ve 10'unun (% 8,6) yetersiz bulduğu görüldü (Grafik 2).

Hasta teslim süresi memnuniyetine göre Çocuk



Acil Personelinin tutumunun uygunluğuna ait oran dağılımlarına bakıldığında hasta teslim sürelerinden memnun olanların anlamlı düzeyde Çocuk Acil Personelinin tutumunu uygun olarak değerlendirildiği saptandı (p=0,003 Tablo 2).

* (Evet-Biraz), (Evet-Hayır) için p<0,05, ** (Evet-

(% 52,2) çocuk hastaya müdahale konusunda zorluk yaşamadığı, 45'inin (% 39,1) biraz zorluk yaşadığı ve 10'unun (% 8,7) zorluk yaşadığı görüldü. Ambulansta yenidoğan hasta için yeterli donanım olup olmadığı sorgulandığında, 38'i (% 33) yeterli donanım olmadığını, 41'inin (% 35,7) az donanım olduğunu ve 34'ü (% 29,6) yeterli donanım olduğunu ifade etti. Ambulansta çocuk hasta için yeterli donanım olup olmadığı sorgulandığında, 27'si (% 23,5) yeterli donanım olmadığını, 42'si (% 36,5) az donanım olduğunu ve 43'ü (% 37,4) yeterli donanım olduğunu belirtti. Ambulansta yenidoğan hastayı monitorize ederken sorun yaşayıp yaşamadıkları sorgulandığında, 36'sı (% 31,3) sorun yaşadığını, 37'si (% 32,2) bazen sorun yaşadığını ve 39'u (% 33,9) sorun yaşamadığını belirttiler. Ambulansta çocuk hastayı monitorize ederken sorun yaşayıp yaşamadıkları sorgulandığında, 12'si (% 10,4) sorun yaşadığını, 47'si (% 40,9) bazen sorun yaşadığını ve 53'ü (% 46,1) sorun yaşamadığını belirtti. Yenidoğana damar yolu açabilme sorgulandığında, 13'ü (% 11,3) açamadığını, 81'i (% 70,4) bazen açamadığını ve 17'si (% 14,8) damar yolu açabildiğini ifade etti. Çocuk hastaya damar yolu açabilme sorgulandığında, 2'si (% 1,74) açamadığını, 68'i (% 59,1) bazen açamadığını ve 42'si (% 36,5) damar yolu açabildiğini belirtti (Tablo 3).

TARTIŞMA

112 ASH çalışanlarının memnuniyetini konu edinen çalışmalar literatürde mevcuttur, fakat 112 ASH çalışanlarının çalışma koşulları, karşılaştıkları sorunları ve Çocuk Acil veya Acil Servisten beklenti ve tutumunu geniş ölçekli konu edinen çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışma ile Çocuk Acil Bilim Dalı bulunan Hastanemize 112 ASH tarafından yapılan sevkler sırasında karşılaşılan durumlardan dolayı 112 ASH personelinin çalışma koşulları, karşılaştıkları sorunları ve ÇAS personeli ile ilgili beklenti ve tutumunu etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Bununla birlikte bu konuyla ilgili çalışmalar arttıkça olumsuzluklar saptanarak 112 ASH çalışanlarının Çocuk Acil Servislerinden beklenti ve tutumunu gösteren etmenler daha iyi netleşecektir.

Tablo 2. Hasta teslim süresi ile Çocuk Acil Personelinin tutum uygunluğunun karşılaştırılması

Hasta teslim süresi memnuniyeti	112 hastasına Çocuk Acil Personelinin tutumu uygun								p
	Evet		Biraz		Hayır		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Evet	41*	75,9	12	22,2	1	1,9	54	100	0,003
Biraz	27	50,9	18	34	8**	15,1	53	100	
Hayır	2	25	5	62,5	1	12,5	8	100	
Toplam	70	60,9	35	30,4	10	8,7	115	100	

* (Evet-Biraz), (Evet-Hayır) için p<0,05, ** (Evet-Hayır) (Biraz-Hayır) için p<0,05

Hayır) (Biraz-Hayır) için p<0,05

Ankete katılan çalışanlara çocuk acil ve hasta müdahalesiyle alakalı sorularda; çalışanların 60'nın

Ambulans hizmetlerinin en önemli bileşenlerinden biri zamandır. Hastanın klinik durumu değerlendirilerek doğru ve hızlı bir şekilde tıbbi müdahalede bulunulması gerekir. Vakaya ilk müdahale olay yerinde ve ambulans

Tablo 3. 112 Personelinin Çocuk Hasta müdahalesiyle alakalı yaşadıkları sorunların dağılımı

Yaşanılan sorunlar		n	%
Çocuk hastaya müdahale sırasında zorluk yaşadık.	Evet	10	8,7
	Biraz	45	39,1
	Hayır	60	52,2
Ambulansta yenidoğan hasta için yeterli donanım yok.	Evet	38	33
	Az	41	35,7
	Hayır	34	29,6
Ambulansta çocuk hasta için yeterli donanım yok.	Evet	27	23,5
	Az	42	36,5
	Hayır	43	37,4
Ambulansta yenidoğanı monitorize ederken sorun yaşıyoruz.	Evet	36	31,3
	Bazen	37	32,2
	Hayır	39	33,9
Ambulansta çocuk hastayı monito- rize ederken sorun yaşıyoruz.	Evet	12	10,4
	Bazen	47	40,9
	Hayır	53	46,1
Yenidoğana damar yolu açamadık.	Evet	13	11,3
	Bazen	81	70,4
	Hayır	17	14,8
Çocuk hastaya damar yolu açama- dık.	Evet	2	1,74
	Bazen	68	59,1
	Hayır	42	36,5

ile sevk sırasında yapılırken ileri düzeyde müdahale acil serviste yapılmaktadır. Takip ve tedavinin doğru, hızlı ve etkili olabilmesi için çocuk hasta açısından 112 ASH çalışanlarıyla ÇAS Personeli arasındaki koordinasyonun sorunsuz olması gerekmektedir ve bu açıdan iki tarafın tutumları önemlidir. Çalışmamıza katılan 112 ASH çalışanlarının 70'inin (% 60,8) ÇAS personelinin tutumunu uygun, 35'inin (% 30,4) az uygun ve 10'unun (% 8,6) yetersiz bulduğu görüldü.

Duran ve ark.'ları tarafından Bolu'da 2010 yılında yapılan 112 Ambulans Servisinde Çalışan Memnuniyeti adlı çalışmada 42 çalışanın % 54,8'ini kadın ve % 76,2'sini 25-35 yaş arası çalışanlar oluşturmaktaydı (11). Bizim çalışmamızda ise ankete katılan 112 ASH çalışanlarının % 55,7'si kadın, % 44,3'ü erkek, % 53'ü 20-29 yaş aralığında ve % 36,5'i 30-39 yaş aralığındaydı. Ayrıca istatistiksel olarak cinsiyet ve yaş grupları arasında ÇAS Personelinin tutumunun uygunluk değerlendirilmesinde anlamlı farklılık bulunamadı.

112 Acil ambulanslarıyla sağlık tesisine getirilen hastalara triyaj uygulaması yapılmaz. Ambulansla getirilen acil vakaların sağlık tesisine kabul işlemleri en kısa sürede tamamlanır (12). Bizim çalışmamızda 112 ASH çalışanlarına "Çocuk Acil Servisinin hasta karşılaması hızlı mı? (15 dakika altı)" sorusu yöneltildiğinde % 70,4'ü hızlı olduğunu, % 28'i biraz hızlı olduğunu ve % 1,75'i hızlı olmadığını belirtti. Çalışmamızda hastanemizin gerektiği gibi acil hasta karşılaması konusunda hızlı olduğu saptandı. Ayrıca hasta teslim sürelerinden

memnun olan çalışanların ÇAS personelinin tutumunu istatistiksel olarak daha uygun olarak değerlendirdiği gözlemlendi.

Acil tıp hizmetlerinin hastane öncesi birincil görevi olay yerinden alınan vakaların ambulans ile Çocuk Acil Servislere uygun koşullarda ve uygun zamanda naklidir (13). Ambulanslarda ise personelin ekipman, klima, yükseklik ve tıbbi hizmetlere daha fazla dikkat etmeleri gerekiyor (14). Çocuk yaş grubu erişkin hastaya göre farklı olduğundan dolayı çocuk hasta grubuna tıbbi müdahalede bulunmak daha zordur. Bizim çalışmamızda katılımcıların %33'ü ambulansla yenidoğan hasta için yeterli donanım olmadığını ve % 35,7'si az donanım olduğunu belirtti. Çalışanların % 23,5'i çocuk hasta için yeterli donanım olmadığını ve % 36,5'i az donanım olduğunu ifade etti. Çalışma sonuçlarına göre yenidoğan ve çocuk hasta için ambulanslar da büyük oranda donanım eksikliği olduğu gözlemlendi. Buna bağlı yenidoğan ve çocuk hastada monitorizasyon yapılırken sorun yaşandığı da saptandı. Özellikle tıbbi malzeme ve donanım açısından ambulansların kontrol edilmesi ve eksiklerin giderilmesi gereklidir.

Çocuk Acil Servisi olarak 112 ASH tarafından tarafımıza getirilen hastalara en kısa sürede müdahalede bulunup, 112 ASH Personeli ile birlikte hastanın ön değerlendirmesinin yapılması ve vakanın tartışılması vakaya daha doğru bir şekilde yaklaşmamıza sebep olur. Hastanın ön değerlendirmesinin 112 ASH Personeli ile optimize edilmesi 112 Personelinin sonraki vakalara yaklaşımı konusunda eğitimlerine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, Çocuk Acil Servisimizin hasta karşılama konusunda hızlı olduğu ve bununla 112 Acil Servis Hizmetleri çalışanları tarafından ÇAS personeli tutumunun uygunluk değerlendirmesinde büyük etki ettiği gözlemlendi. Yenidoğan ve çocuk hastaya yeterli donanım, müdahale ve monitorizasyon aşamasında ve sonrasında damar yolu açılırken sorun yaşandığı saptandı. Hizmet içi eğitimlerde bu konular üzerinde durulması, pratik eğitimlerin artırılması ve tıbbi malzeme ve donanım açısından ambulansların kontrol edilip eksiklerin giderilmesi sonrasında 112 ASH kurumsal performansının artacağı kanaatine varıldı. Bizim çalışmamızla birlikte ülke genelinde 112 ASH çalışanlarının çalışma koşulları ve karşılaşılan sorunları iyileştirmeye yönelik ulusal düzeyde geniş katılımlı çalışmalar yapılmalı, elde edilen sonuçlara göre de ilgili mevzuatta düzenlemeler sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kıdak L, Keskinoglu P, Sofuoğlu T, Ölmezoglu Z. İzmir ilinde 112 acil ambulans hizmetlerinin kullanımının değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2009; 19: 113-19.
2. Engin MMN, Temizkan RC, Aslantaş M, Büyük N, Kılıçaslan Ö, Şengün Y, et al. Factors affecting satisfaction of parents at pediatric emergency department admission. Archives of Emergency Medicine and Intensive Care 2018;1: 38-44.
3. Lee KJ, Kim MJ, Park JM, Kim KH, Park J, Shin DW,

- et al. Factors associated with satisfaction with pediatric emergency department services in Korea: analysis of Korea Health Panel Data 2010 to 2012. *Clin Exp Emerg Med.* 2018;5:156–64.
4. Özşahin A, İnan F, Sofuoğlu T. Olay yeri değerlendirilmesi ve hasta nakli. In: Taviloğlu K, Ertekin C, Güloğlu R, editors. *Travma ve resesütasyon kursu.* İstanbul: Lodos Yayıncılık; 2006; 21-42.
 5. Kımaz S, Soysal S, Çımrın A, Günay T. 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde görevli doktorların temel yaşam desteği, ileri kardiyak yaşam desteği ve doktorun adli sorumlulukları konularındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006; 12:59-67.
 6. Özşahin A, Kurtuluş A. Acil yardım ve kurtarma hizmetleri. *İstanbul'da Sağlık* 1996;3: 14-6.
 7. Bogomolova S, Tan PJ, Dunn SP, Bizjak-Mikic M. Understanding the factors that influence patient satisfaction with ambulance services. *Health Mark Q.* 2016;33:163-80.
 8. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği. Türkiye'de ve Dünyada Çocuk Acil Tıp Hizmetleri: Mevcut Durum ve Öneriler. http://www.cayd.org.tr/gorseller/files/raporlar/TURKIYE_ve_DUNYA_COÇUK_ACIL.pdf (Erişim Tarihi: 17.01.2018)
 9. Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği. *TC Resmi Gazete* 2009;27292.
 10. Lee SH, Schwartz HP, Bigham MT. From the street to the ICU: a review of pediatric emergency medical services and critical care transport. *Transl Pediatr.* 2018;7: 284–90.
 11. Duran A, Ocak T, Yorgun S, Koç D. 112 Ambulans Servisinde Çalışan Memnuniyeti. *Abant Med J* 2012;1: 144-8
 12. T.C Sağlık bakanlığı TKHK. Acil triyaj eğitim rehberi <https://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/10ef0b9b7d-bc4f30b9f7fe0d2d190e20.doc>
 13. Atilla ÖD, Oray D, Akın Ş, Acar K, Bilge A. Acil Servisten Bakış: Ambulansla Getirilen Hastalar ve Sevk Onamları. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2010; 10: 175-80
 14. Heydari H, Kamran A, Zali ME, Novinmehr N, Safari M. Customers' satisfaction about prehospital emergency medical services in Lorestan, Iran. *2017;9: 3974-9*

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda İzole Hepatit B Kor Antikoru (Anti-Hbc IgG) Seropozitifliğinin Araştırılması

Evaluation of Isolated Hepatitis B Core Antibody (Anti-Hbc IgG) Seropositivity in Chronic Hepatitis C Infected Patients

Alper TAHMAZ¹, Sevil ALKAN ÇEVİKER², Özgür GÜNAL³, Süleyman Sırrı KILIÇ⁴

¹ Uzman Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

² Uzman Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, KÜTAHYA

³ Doç. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

⁴ Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SAMSUN

Öz

Giriş: Kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etyolojisinde rol alan etkenlerden olup, son yıllarda tedavide direkt etkili antiviral (DEA) ilaç kombinasyonları sayesinde oldukça iyi tedavi başarıları mevcut olup, son yayınlar kalıcı viral yanıt oranlarının %97-99 seviyelerinde olduğunu bildirmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amacı; HCV eradikasyonu, siroz, HCC ve ekstrahepatik komplikasyon (esansiyel mikrokriyoglobulinemi, HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli Non Hodgkin Lenfoma) gelişiminin engellenmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Tedavi öncesi tüm hastaların; Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit Avirüsü (HAV) ve (Human Immunodeficiency Virus) HIV açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. HCV tanısı ile DEA ilaç tedavisi alan ve izole hepatit B kor antikoru (anti-HBc IgG) pozitif olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardaki, HBV koenfeksiyonu ve izole hepatit B kor antikoru seropozitifliği araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan toplam 313 hastanın, 135'i (% 43.1) kadın, 178'i (%56.9) erkekti, yaş ortalaması 48.2±11.5 idi. 19 (%6) hastada eşlik eden HBsAg pozitifliği, 8 (%2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği ve 39 (%12.5) hastada izole Anti-HBc IgG seropozitifliği saptandı. Kronik HCV tanılı hastalarda izole Anti-HBc IgG seropozitifliği; 20-29 yaş aralığında %5.3, 30-39 yaş aralığında %8.7, 40-49 yaş aralığında %9.7, 50-59 yaş aralığında %15.6, >60 yaş %29 ve tüm yaş gruplarında %12.5 olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda saptanan izole Anti-HBc IgG seropozitiflik oranı ülkemizde yapılan çalışmalara benzer bulunmuştur. Kronik HCV tanılı hastaların HBV serolojisi açısından taranması, seronegatif kişilerin HBV koenfeksiyonu gelişmesini engellemek amaçlı aşılama gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, Hepatit B koenfeksiyonu, izole Anti-HBc IgG seropozitifliği, HCV.

Abstract

Objective: Chronic Hepatitis C (HCV) infection plays a role in the etiology cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In recent years, there have been very good treatment successes thanks to direct-acting antiviral (DAA) drug combinations in treatment, and recent publications have reported that the rates of persistent viral response are 97-99%. The purpose of treatment in chronic HCV infection; HCV eradication, prevention of cirrhosis, HCC and extrahepatic complications (essential microcryoglobulinemia, HCV-immune complex-associated nephropathy, B cell NHL), and reduction of mortality and morbidity. It is recommended that, all patients had to be examined for Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis Avirus (HAV) and HIV (Human Immunodeficiency Virus). It should be kept in mind that severe hepatitis B reactivation may be seen in patients who have been diagnosed with HCV and treated with DAA and have positive hepatitis B antibody (anti-HBc IgG).

Material and Methods: In this study; Between January 2016 and December 2018, HBV coinfection and isolated hepatitis B core antibody seropositivity were investigated in patients with chronic HCV admitted to our outpatient clinic.

Results: Of the 313 patients, 135(43.1%) were female and 178 (56.9%) were male. The mean age was 48.2±11.5 years. 19 (6%) patients had coexisting HBsAg positivity, 8 (2.5%) had HBV-DNA positivity and 39 (12.5%) had isolated Anti-HBc IgG seropositivity. Isolated Anti-HBc IgG seropositivity in patients with chronic HCV; was detected as 5.3% in the 20-29 age group, 8.7% in the 30-39 age group, 9.7% in the 40-49 age group, 15.6% in the 50-59 age group, 29% in the age of >60 years and 12.5% in all age groups.

Conclusion: In our study, isolated Anti-HBc IgG seropositivity rate was found similar to the studies performed in our country. Screening of patients with chronic HCV for HBV serology, seronegative people should be vaccinated in order to prevent development of HBV co-infection.

Key Words: Chronic hepatitis C, hepatitis B coinfection, isolated Anti-HBc IgG seropositivity, HCV.

Bu çalışma Güney Anadolu Enfeksiyon Kongresinde (GÜNİDER) poster bildiri olarak sunulmuştur. 1-5 Mayıs 2019, DİYARBAKIR

İletişim: Dr. Sevil Alkan Çeviker, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya

DOI: 10.17517/ksutfd.566272

Tel : 0 506 6873768

E-Posta : s-ewil@hotmail.com

Geliş Tarihi : 16.05.2019

Kabul Tarihi : 08.08.2019

GİRİŞ

Kronik Hepatit C (HCV) enfeksiyonu, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) etyolojisinde rol ayan etkenlerden olup, son yıllarda tedavi de direk direkt etkili antiviral (DEA) ilaç kombinasyonları sayesinde oldukça iyi tedavi başarıları mevcut olup, son yayınlar kalıcı viral yanıt oranlarının %97-99 seviyelerinde olduğunu bildirmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amacı; HCV eradikasyonu, siroz, HCC ve ekstrahepatik komplikasyon (esansiyel mikrokriyoglobulinemi, HCV-immun kompleks ilişkili nefropati, B hücreli NHL) gelişiminin engellenmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Tedavi öncesi tüm hastaların; Hepatit B virüs (HBV), Hepatit Avirüs (HAV) ve (Human Immunodeficiency Virus) HIV açısından tetkik edilmesi önerilmektedir. HCV tanısı ile DEA ilaç tedavisi alan ve izole hepatit B kor antikoru (anti-HBc IgG) pozitif olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu olabileceği unutulmamalıdır (1-3).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunda, diğer serolojik göstergeler olmadan sadece anti-HBc pozitifliğinin olmasına izole anti-HBc pozitifliği denilmektedir (4). HBsAg yokluğunda, izole Anti-HBc IgG'nin varlığı genellikle kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonunun göstergesidir (5). İzole Anti-HBc IgG pozitifliği için literatürde; HCC ve kronik HCV enfeksiyonu olanlar, kriptojenik siroz/fibrozis olguları, hemodiyaliz hastaları gibi bazı risk grupları bildirilmiştir (6). İzole Anti-HBc IgG pozitifliğinin HCC'li ya da kronik hepatit hastalarında özellikle kronik HCV enfeksiyonunda hastalık progresyonuna ve tedavi yanıtızlığına neden olabileceği bildirilmektedir (6,7).

İzole Anti-HBc IgG olan hastalar HBV reaktivasyonu açısından HCV tedavisi sırasında ve sonrasında takip edilmeli, ALT yüksekliği gelişmesi durumunda hemen HBV reaktivasyonu açısından test edilmelidir (2).

Bu çalışmada; polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardaki, HBV koenfeksiyonu ve izole hepatit B kor antikoru seropozitifliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Ocak 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğimize başvuran kronik HCV tanılı hastalardan çalışılan HBsAg, HBV-DNA, anti-HBs, Anti-HBc IgG test sonuçlarının ile olgulara ait demografik veriler (cinsiyet ve yaş) retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sistemi kayıtlarından incelendi. Aynı hastadan gönderilen birden fazla izole anti-HBc pozitifliğinden sadece birisi çalışmaya dahil edildi. Kantitatif HBV- DNA tespiti, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) (COBAS TaqMan High Pure HBV sistem, Roche Diagnostic, Almanya), HBsAg, anti-HBs, Anti-HBc IgG tetkikleri ise ELİSA yöntemi ile Arcitect I 2000 system (Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA) ile mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. On sekiz yaş altı hastalar, eşlik Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Delta Hepatiti Virüsü (HDV) enfeksiyonu olan hastalar ile

verilerine ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik HCV enfeksiyonu, en az altı aydır olan anti HCV ve HCV-RNA pozitifliği olarak tanımlandı. Anti HCV pozitifliği olan ancak HCV-RNA negatif saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 Windows programı kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve ki-kare esas alınarak yapıldı.

Çalışmamın yapılabilmesi için hastanemiz etik kurulundan 18.12.2018 tarihinde TUEK 191-2018 GOKAEK/13-97 nolu kararla etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışma döneminde 405 hastada anti HCV pozitifliği saptandı, ancak HCV-RNA değeri negatif olan 92 hasta çalışmaya dahil edilmedi. : Çalışma grubunu oluşturan toplam 313 hastanın, 135'i (% 43.1) kadın, 178'i (%56.9) erkekti, yaş ortalaması 48.2±11.5 yıl idi. 19 (%6) hastada eşlik eden HBsAg pozitifliği, 8 (%2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği ve 39 (%12.5) hastada izole Anti-HBc IgG seropozitifliği saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik HCV tanılı hastalardaki HBV serolojik belirteçlerinin incelenmesi.

Serolojik belirteç	Pozitif (n,%)	Negatif (n,%)
HBsAg	19 (6)	294 (94)
Anti-HBs	188 (60)	125 (40)
HBV-DNA	8 (2.5)	305 (97.5)
İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği	39 (12.5)	274 (87.5)
İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanlarda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml)	3 (0.9)	310 (99.1)

İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olan olguların 26'sı erkek, 13'ü kadın idi. İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği olan olgularda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml) toplam üç (%7.7) hastada tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik HCV tanılı hastalarda izole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanların HBV-DNA pozitifliği ve cinsiyet yönünden incelenmesi.

	Erkek(n=26) Sayı (%)	Kadın(n=13) Sayı (%)	Toplam(n=39) Sayı (%)
HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml)	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (7.7)

Kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde, izole Anti-HBc IgG seropozitifliği oranlarının yaş ilerledikçe arttığı tespit edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hepatotrop virüs olan Hepatit B ve C virüsleri, biyolojik açıdan farklı iki virüs olmalarına rağmen,

Tablo 3. Kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliği olanların yaş dağılımı.

Yaş grubu (yıl)	Hasta (n)	İzole Anti-HBc IgG seropozitifliği (n,%)
20-29	57	3 (5.3)
30-39	69	6 (8.7)
40-49	72	7 (9.7)
50-59	77	12 (15.6)
>60	38	11 (29)
Tüm yaş grupları	313	39 (12.5)

yaptıkları hastalıklar ve bulaş yolları benzerdir. Anti HCV pozitif kişilerde aynı bulaş yoluyla geçiş olması nedeniyle HBsAg pozitifliğine % 2-10 oranında rastlanabilmektedir (8). Litetatürde bir çalışmada HBV ile karşılaşan hastalarda HCV ile karşılaşma oranı düşük bildirilirken, kronik HCV olgularında ise HBV ile karşılaşma oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (9). Aygen ve ark. (10) çok merkezli bir çalışmalarında HBV/HCV koenfeksiyon oranını İç Anadolu Bölgesi'nde % 34.3, Güneydoğu Bölgesi'nde % 31.3, Karadeniz Bölgesi'nde % 19.2, Ege Bölgesi'nde % 10.1 ve Marmara Bölgesi'nde % 5.1 olarak bildirmişlerdir.

Hepatit B enfeksiyonunda diğer serolojik göstergelerin pozitifliği olmadan anti-HBc pozitifliğinin olmasına izole anti-HBc pozitifliği denilmektedir. Ancak izole anti-HBc pozitifliğinin çapraz reaksiyon nedeniyle mi ya da virüsle karşılaşmaya mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi, özellikle HBV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde önem taşımaktadır (11). Hepatit B enfeksiyonunun diğer hepatotrop virüs enfeksiyonlarıyla bir arada görülmesi (HCV, HIV vb.) durumunda HBV replikasyonunun azaldığı ve bu durumda da izole anti-HBc IgG pozitifliğinin görüldüğü bildirilmektedir (12). Ülkemizde izole anti-HBc pozitifliği oranı yaklaşık %3-5 olarak bildirilmektedir (11).

İzole anti-HBc pozitifliği, özellikle HCV koenfeksiyonu olan kişilerde daha sık görülmektedir (11,12). Stroffolini ve ark. (13) kronik HCV hastalarında HBV serolojilerini araştırdıkları çalışmalarında; HBsAg, izole anti-HBc ve anti-HBc/anti-HBs pozitifliğini sırasıyla % 2.9, % 8.1 ve % 14.7 oranında bildirmişlerdir. da Silva ve ark.(14) kronik HCV hastalarında HBsAg, izole anti-HBc ve anti HBs pozitifliğini sırasıyla % 0.8, % 8.5 ve % 16 oranında bildirmişlerdir. Ancak, kronik HCV hastalarında izole anti-HBc pozitifliğinin % 22- % 49.2 gibi daha yüksek oranlarda olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar da mevcuttur (15-17). Ülkemizde ise Demirtürk ve ark. (18) kronik HCV hastalarında, hepatit B virüsü ile karşılaşma oranını % 45, Şentürk ve ark. (19) anti HCV pozitifliği olan olguların % 2.6'sında HBsAg pozitifliği, Akça ve ark. (20) anti HCV pozitif olgularda izole anti-HBc pozitifliğini % 17 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda eşlik eden HBsAg pozitifliği 19 (% 6) ve izole anti-HBc pozitifliği 39 (% 12.5) hastada tespit edildi.

Yılmaz -Karadağ (21) çalışmasında kronik HCV hastalarının hiçbirisinde HBV immünizasyonu olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda kronik HCV hastalarının HBV

immünizasyonu yönünden değerlendirilmesinde, 125 (% 40) hastada anti HBs negatif olduğu ve immunizasyonun olmadığı tespit edildi. Bu durum çalışmamızdaki kronik HCV hastalarının % 40'ının HBV yönünden aşılmasını gerektiğini göstermektedir.

Kucharska ve ark.(22) antiHCV pozitif 71 hemofili hastasının 7 (% 9.9)'sinde HBsAg pozitifliği ve bu hastaların 3'ünde HBV-DNA pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda 8 (% 2.5) hastada HBV-DNA pozitifliği saptanmış olup, bu oranın düşüklüğü çalışmamızın genel popülasyonda yapılmış olmasına bağlanabilir. Litetatürde, inflamatuvar hepatit, hemodiyaliz veya transplant hastaları, intravenöz uyuşturucu kullanıcıları gibi hasta gruplarında izole anti-HBc pozitifliğine % 40 oranında HBV-DNA pozitifliğinin eşlik ettiği bildirilmektedir (23, 24). Çalışmamızda, izole Anti-HBc IgG pozitifliği olanlarda HBV-DNA pozitifliği (>2000 IU/ml) 3 (% 0.9) hastada tespit edildi. Bu durum HBV ile süperinfekte kronik HCV'li hastalarda, HCV ve HBV'nin aynı hepatositi enfekte etmesi sonrası, HCV yapısal ve fonksiyonel proteinlerinin direkt olarak HBV replikasyonunu ve HBsAg ekspresyonu ve viremiyi azaltabileceği, konak immün yanıtın HBsAg kaybına neden olabileceği görüşü ile açıklanabilir (25). Ancak ülkemizden Beşişik ve ark. (26) tarafından yapılmış bir çalışmada ise, HBsAg negatif, HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'si olan kronik hemodiyaliz hastalarında serum HBV-DNA varlığı % 36.4 oranında saptanmıştır. Göral ve ark. (27) ise hemodiyaliz hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında, izole antiHbc IgG pozitifliğini, anti HCV pozitif HCV-RNA pozitif grupta % 13.6 ve HCV-RNA negatif grupta % 3.5 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hiçbir hastada HBV-DNA pozitifliğine rastlanmamıştır (27).

da Silva ve ark. (14) çalışmalarında, kronik HCV olgularında izole Anti-HBc IgG seropozitifliğini % 24.4, yaşlara göre dağılımı ise; 20-29 yaş aralığında % 4.4, 30-39 yaş aralığında % 17, 40-49 yaş aralığında % 21, 50-59 yaş aralığında % 24, >60 yaş % 28 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde izole Anti-HBc IgG seropozitifliğinin artan yaş ile doğru olarak artmış olarak saptanması, HBV virüsü ile temas sıklığının yaşla orantılı olarak artışına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Hepatit C virüs enfeksiyonu tedavisinde, DEA ilaç tedavisi alan ve izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda şiddetli hepatit B reaktivasyonu ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Olumsuz Olay Raporlama Sistemi'ne en az 29 vaka bildirilmiştir (28). Çin'de yapılan başka bir çalışmada 327 kronik HCV enfeksiyonu tedavisi alan hasta incelenmiş ve izole anti-HBc IgG pozitifliği 124 hastanın üçünde HBV reaktivasyonu kaydedilmiştir (29). Başka bir çalışmada 62,920 DEA tedavisi alan kronik HCV hastası incelenmiş, izole anti-HBc IgG pozitifliği olan hastaların dokuzunda HBV reaktivasyonu saptanmıştır. Ancak bu hastalarda HBV virus reaktivasyonu mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (29-31).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörler, değerlendirilen olguların bölgesel verileri içermesi, retrospektif olması, nedeniyle hastalara ait risk faktörlerinin değerlendirilememesi ve hastalara verilen tedavilerin incelenmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, kronik HCV hastalarının HBV serolojisi açısından taranması, özellikle DEA tedavisi planlanan HBV virüs açısından seronegatif kişilerin HBV koenfeksiyon gelişmesini engellemek amaçlı aşılınması ve izole anti-HBc IgG pozitifliği saptanan hastaların HBV reaktivasyonu açısından yakın klinik takibinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Ayrıca; ülkemizde yeni uygulanmaya başlayan bu etkin tedavinin HBV reaktivasyonuna yol açma mekanizması konusunda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyan: Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001> 3-AASLD.
2. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.02>
3. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2015; 9: 164.
4. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H. Erzurum'da 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. Viral Hepatit Derg. 2003; 8: 60-3.
5. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2007; 46: 160-70.
6. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis 2002; 2: 479-86.
7. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. Vox Sang. 2004; 86: 83-91.
8. Liu Z, Hou J. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. Int Med Sci. 2006; 3: 57-62.
9. Gltysen, JR Kramer, Z Duan, JA Davila. Prevalence and predictors of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. Hepatology. 2013; 58: 538 - 45.
10. Aygen B, Çelen MK, Köksal İ, Tosun S, Karabay O, Yamazhan T, et al. The prevalence and epidemiological characteristics of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection in Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013; 33: 1245-9.
11. Çetinkol Y, Yıldırım AA, Çalgın MK, Altındış M. Atipik hepatit B serolojileri; retrospektif bir değerlendirme. Turk J Clin Lab. 2015; 6: 112-115.
12. Mert A, Şentürk H, Süve İ, Tabak F, Akdoğan M, Kurtoğlu E, ve ark. HBsAg, anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olguların çeşitli yönlerden incelenmesi. Viral Hepatit Derg. 1996; 2: 92-5.
13. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, Smedile A, Furian C, Morisco F, et al. The burden of HBV infection in HCV patients in Italy and the risk of reactivation under DAA therapy. Dig Liver Dis 2019; 51: 434-7.
14. da Silva EF, Mazo DF, Oliveira CP, Medeiros RP, Carrilho FJ, Pessôa MG. HAV and HBV seroprevalence in 1,000 patients with chronic HCV infection in a Tertiary Care Center in São Paulo, Brazil. Ann Hepatol. 2016;15: 691-5.
15. Greub G, Frei PC. Isolated antibody to hepatitis B core is associated with hepatitis C virus co-infection. Clin Microbiol Infec 2000;6: 629.
16. Chlabicz S, Grzeszczuk A. Prevalence of hepatitis B markers in patients with hepatitis C infection in Northeastern Poland. Risk factors and vaccine use. Eur J Epidemiol. 2001; 17: 267-70.
17. Jilg W, Sieger E, Zchoval R, Schatzl H. Individuals with antibodies against hepatitis B core antigen as the only serological marker for hepatitis B infection: high percentage of carriers of hepatitis B and C virus. J Hepatol. 1995; 23: 14-20.
18. Demirtürk N, Demirdal T, Altındış M, Aşçı Z. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda hepatit A ve hepatit B virüs serolojileri. Ege Tıp Derg. 2007; 46: 97-100.
19. Senturk H, Tahan V, Canbakan B, Dane F, Ulger Y, Ozaras Y, et al. Clinicopathologic features of dual chronic hepatitis B and C infection: a comparison with single hepatitis B, C and delta infections. Ann Hepatol. 2008; 7: 52-8.
20. Akça F, Demir Akca AS, Aydemir S, Aktunç E. Kronik Hepatit C hastalarında Hepatit B enfeksiyonu ile karşılaşma sıklığı: Geriye dönük bir çalışma. Türk Aile Hek Derg. 2012; 16: 3-7.
21. Yılmaz-Karadağ F. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda Hepatit B seroprevalansının araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 2017; 74: 287 - 92.
22. Kucharska M, Ingot M, Szymczak A, Rymer W, Zalewska M, Malyszczak K, et al. Co-infection of the hepatitis C virus with other blood-borne and hepatotropic viruses among hemophilia patients in Poland. Hepat Mon. 2016; 16: e35658.
23. Joller-Jamella HI, Wicki AN, Grob PJ. Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. J Hepatol. 1994; 21: 269-72.
24. Sanchez-Quijano A, Jauregui JI, Leal M, Pineda JA, Castilla A, Abad MA, et al. Hepatitis B virus occult infection in subjects with persistent isolated anti-HBc reactivity. J Hepatol 1993; 17: 288-93.
25. Yang WT, Wu LW, Tseng TC, Chen CL, Yang HC, Su TH et al. Hepatitis B surface antigen loss and hepatocellular carcinoma development in patients with dual hepatitis B and C infection. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e2995.
26. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, Horosanli S, Onel D, Badur S, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepatol. 2003; 38: 526-8.

27. Göral V, Özkul H, Atmaca S, Şit D, Çelik M. Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında occult HBV enfeksiyonu sıklığı. The Prevalence of Occult HBV Infection in Hemodialysis Patients with Chronic HCV Infection. Akademik Gastroenteroloji Derg. 2005; 4: 106-11.
28. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Ann Intern Med. 2017;166: 792-8.
29. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 132-6.
30. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. Hepatology. 2017; 66: 27-36.
31. Kawagishi N, Suda G, Onozawa M, Kimura M, Mahara O, Ohara M, et al. Comparing the risk of hepatitis B virus reactivation between direct-acting antiviral therapies and interferon-based therapies for hepatitis C. J Viral Hepat. 2017; 24: 1098-106.

Determination of Reference Interval of Tumour Markers in Kahramanmaraş Region, Turkey

Kahramanmaraş Bölgesine Ait Serum Örneklerinde Ölçülen Tümör Belirteçlerinin Referans Değerlerinin Belirlenmesi

Muhammed M. ÜREMİŞ¹, Nuray ÜREMİŞ¹

¹ Research Fellow. Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, MALATYA

Öz

Amaç: Referans aralıkları hastalığın teşhisi, izlenmesi ve tedavisi için oldukça önemlidir. Bununla birlikte, referans aralıkları yaşa, cinsiyete, coğrafi bölgeye, diyet durumuna ve diğer faktörlere göre değişebilir. Bu çalışmanın amacı, Kahramanmaraş Bölgesine ait Alfa-fetoprotein (AFP), Karbonhidrat Antijen 15-3 (CA 15.3), Karbonhidrat Antijen 19.9 (CA 19.9), Karbonhidrat Antijen 125 (CA 125), Karsinoembriyonik Antijen (CEA), Prostat Spesifik Antijen (PSA), serbest PSA (fPSA) ve tiroglobulin (TG) için referans aralıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Toplamda 64,687 kişilik veriden 21,190 kişinin seçilmesiyle Klinik Biyokimya Laboratuvarından türetilen veriler kullanılmıştır. Tüm parametreler için referans aralıkları hesaplanırken indirect ve parametrik olmayan yüzde tahmin yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışılan parametreler için aşağıdaki gibi alt ve üst sınırlar belirlenmiştir - AFP: 0.52, 3.76 IU/ml; CA 15.3: 5.0, 37.60 IU/ml; CA 19.9: 2.46, 29.5 IU/ml; CA 125: 2.89, 22.7 IU/ml; CEA: 0.11, 3.67 ng/ml; fPSA: 0.02, 0.75 ng/ml; PSA: 0.14, 2.31 ng/ml; and TG: 0.34, 30.13 ng/ml.

Sonuç: Bu çalışma, üretici firmalar tarafından incelenen parametreler için alıntı yapılan referans aralıklarının, popülasyonumuza özgü referans aralıklarıyla tam olarak örtüşmediğini göstermektedir. Bölgesel referans aralıkları belirlenerek tarama testlerinin verimliliği artırılabilir.

Anahtar Kelimeler: : Tümör belirteçleri, referans aralık, Kahramanmaraş

Abstract

Objectives: Reference intervals are important for disease diagnosis, monitoring and treatment. However, reference intervals may vary by age, gender, geographical location, dietary status and other factors. The aim of this study is to determine the reference intervals for alpha-fetoprotein (AFP), CarbohydrateAntigen 15-3 (CA 15.3), Carbohydrate Antigen 19.9 (CA 19.9), Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Prostate Specific Antigen (PSA), free PSA (fPSA), and thyroglobulin (TG) in Kahramanmaraş Region, Turkey.

Material and Methods: Data derived from 21,190 individuals in 64,687 were obtained from the Clinical Biochemistry Laboratory. The reference intervals for the parameters were determined using indirect and non-parametric percentile estimation method.

Results: In the study, the following respective lower and upper limits for the studied parameters were determined- AFP: 0.52, 3.76 IU/ml; CA 15.3: 5.0, 37.60 IU/ml; CA 19.9: 2.46, 29.5 IU/ml; CA 125: 2.89, 22.7 IU/ml; CEA: 0.11, 3.67 ng/ml; fPSA: 0.02, 0.75 ng/ml; PSA: 0.14, 2.31 ng/ml; and TG: 0.34, 30.13 ng/ml.

Conclusion: This study demonstrates that the reference intervals quoted by the manufacturers for the parameters examined do not perfectly coincide with the reference intervals that are specific to our population. Establishing local reference intervals increases the utility of screening tests.

Key Words: Tumour markers, reference intervals, Kahramanmaraş region

INTRODUCTION

Tumour markers are substances produced by the tumour tissue or non-tumour tissue which can be found in the blood or bodily fluids, aiding the diagnosis of a tumour and differentiating the tumour from normal tissues (1, 2). The importance of tumour markers has increased gradually in the diagnosis and treatment of oncologic patients as well as in predicting disease progression (3). In addition to imaging methods, metastatic diseases can be also monitored by serum tumour markers. Serum tumour markers are biochemical

markers found in the peripheral blood that are produced by tumour or non-tumour tissues in response to the presence of a malignancy (4). Unsatisfactory sensitivity and/or specificity of tumour markers limit their use in follow-up and early diagnosis (5-8). However, elevated serum markers in patients with a metastatic tumour can be used as optional parameters to monitor disease progression. No suggestion has been offered regarding measurement frequency (4, 9). However, some studies have indicated that different therapies based on the

This study was conducted by the first author as a master's thesis under the supervision of Ahmet Çelik.

İletişim: Muhammed Uremis, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya

Tel : 0 542 338 3494

E-Posta : mmuremis@hotmail.com

Geliş Tarihi : 08.05.2019

Kabul Tarihi : 18.09.2019

DOI: 10.17517/ksutfd.561639

changes in serum biomarkers did not affect the outcomes (10, 11).

Several traditional tumour markers are used for screening, diagnosis, staging or disease monitoring of various types of cancer and Alpha-fetoprotein (AFP) is one of these markers (12, 13). AFP has been proposed to be marker for the detection of human hepatocellular carcinoma (12-14). Carcinoembryonic Antigen (CEA) is an elevated protein in adenocarcinomas of ovarian, lung, colorectal, urinary and breast origin (15). Carbohydrate Antigen 15-3 (CA 15.3) is used to monitor response to breast cancer treatment, recurrence and metastases (15). Carbohydrate Antigen 19.9 (CA 19.9) is the most commonly used serum tumor marker to diagnose pancreatic cancer and monitor treatment in patients with pancreatic adenocarcinoma (16). Carbohydrate Antigen 125 (CA 125) is a glycoprotein produced by the serous epithelium (17), which increases in ovarian cancer and is used in monitoring and evaluating patients. Prostate Specific Antigen (PSA) is a glycoprotein secreted by the epithelial cells of the prostate gland and elevated in prostate cancer. Although prostate cancer has a high mortality rate, PSA provides early diagnosis of cancer (15). Thyroglobulin (TG) is an established humoral biomarker for disease monitoring of thyroid cancer of follicular origin (differentiated thyroid cancer) (18).

Determining reference intervals in a healthy population is particularly important for clinical diagnosis and treatment. Lack of reference intervals for a specific population may result in inappropriate intervention by the clinicians due to wrong diagnosis and treatment. Predetermined reference intervals are used for all tests performed in the laboratory and the values are evaluated as per the reference intervals set by the manufacturing companies. However, these reference intervals may vary across different regions and populations, and according to gender, age, and diet status. Therefore, reference intervals may not reflect the actual situation of the addressed population. Considering these factors, the most ideal approach is that locally appropriate reference intervals be determined (19).

The present study investigated the calculability of reference intervals using the data of our population. Using indirect calculation method, the present study aimed to establish the reference intervals for eight tumour markers, studied at our laboratory, that are commonly used by the clinicians.

MATERIAL AND METHODS

Ethical Considerations:

Approval for the study was granted by the Local Research Ethics Committee of Kahramanmaraş Sütçü İmam University School of Medicine (Reference number: 2015/03).

Study Population:

The study groups were composed of patients who were admitted to the outpatient clinics only once during the study period for the analysis of serum tumour markers at the Biochemistry Laboratory of Training and Research Hospital of Kahramanmaraş Sütçü İmam

University between January 2007 and November 2015. Patient results from oncology clinics were not included in the study. The data of inpatients were excluded.

Analysis of Serum samples:

Results of serum AFP, CA 15.3, CA 19.9, CA 125, CEA, PSA, fPSA, and TG were collected from existing laboratory data for 64 687 serum samples from the Training and Research Hospital of Kahramanmaraş Sütçü İmam University. All assays were performed on the Advia Centaur XP Immunoassay System (Siemens, Erlangen, Germany). Reagents and calibrators provided by Siemens Healthcare Diagnostics were used. Internal control was performed with serum supplied by Bio-Rad Laboratories for AFP, CA 15.3, CA 19.9, CA 125, CEA, PSA, and fPSA. Internal control serum provided by Siemens Healthcare Diagnostics was used for TG. Regular internal quality control procedures and external quality assessment scheme were performed to validate the quality of all parameters. Eight serum tumour markers that might vary across different populations were evaluated. The data were divided into subgroups according to gender and age. No gender-specific classification was made for fPSA and PSA, as all individuals were males; only age-specific reference intervals were determined for age subgroups. In consideration of age, the patient group was separated into four subgroups (1–20 years, 21–40 years, 41–60 years, and 60 years and older). According to Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) EP28-A3 guidelines[20], groups with less than 120 individuals in age subgroups were combined with another group.

Statistical methods:

This was a retrospective study and the data were collected using indirect methods. Non-parametric percentile estimation method was used to determine reference intervals, because the distribution of differences was not normal in all parameters.

The histogram of each test dataset was drawn using SPSS software before analysis. Outliers were removed after data screening and the Dixon's rule was applied to ensure that all outliers have been removed. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests were used to test whether age groups and subgroups are normally distributed. Non-parametric percentile estimation method was used to determine reference intervals within 95% confidence interval, because all data were not normally distributed. Differences between age subgroups and gender were evaluated based on the Kruskal-Wallis test. Statistically significant subgroup differences were defined as $p < 0.05$. Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, version 15.0) software package was used in the statistical analysis. Descriptive statistics included arithmetic mean, median, standard deviation, and 2.5 and 97.5 percentile values.

RESULTS

Reference intervals in our population were calculated using non-parametric percentile estimation method, because the study's data did not show normal distribution ($p < 0.05$).

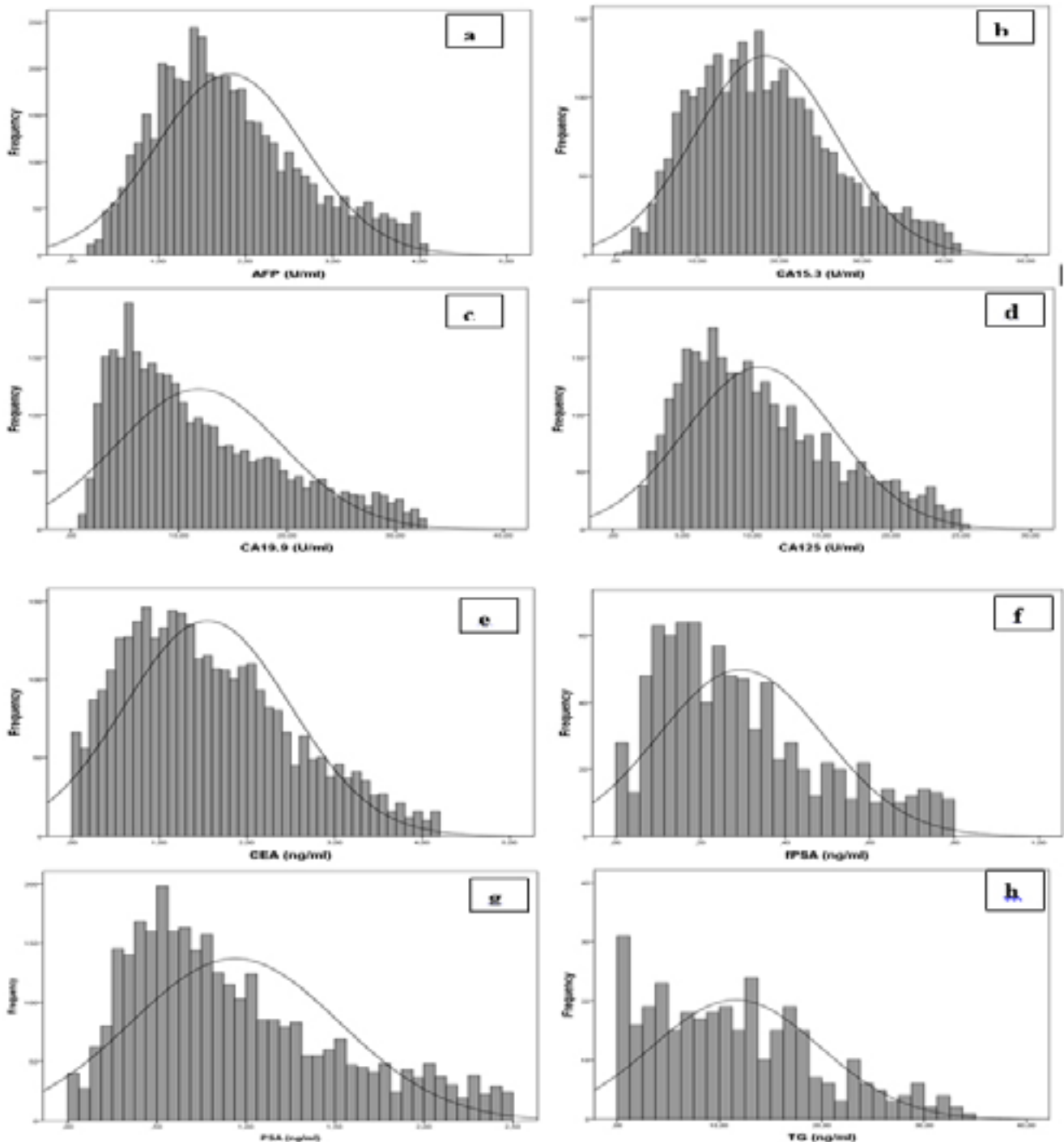
A total of 64,687 serum results for healthy

outpatients were identified for which the reference intervals for 8 tumour markers were to be determined. According to the normality test, the data had a non-normal distribution (Figure 1) hence outliers were removed reducing the total included data to 21,190.

limit: 30.13 ng/mL (Table 1).

The reference intervals were calculated separately for male and female for all parameters that were expected to be distributed differently between age subgroups. The differences may be clinically significant. (Table 2 and

Figure 1. Distribution (frequency) of all parameters in the studied population.



In the study, the following lower and upper limits for the analyzed parameters were determined: for AFP, lower limit: 0.52, upper limit: 3.76 IU/ml; for CA 15.3, lower limit: 5.0, upper limit: 37.60 IU/ml; for CA 19.9, lower limit: 2.46, and upper limit: 29.5 IU/ml; for CA 125, lower limit: 2.89, upper limit: 22.7 IU/ml; for CEA, lower limit: 0.11, upper limit: 3.67 ng/mL; for fPSA, lower limit: 0.02, upper limit 0.75 ng/mL; for PSA, lower limit: 0.14, upper limit: 2.31 ng/mL; for TG, lower limit: 0.34, upper

limit: 30.13 ng/mL (Table 3).

Values for all serum tumour marker parameters for age subgroups are presented as boxplots (Figure 2). Generally, the patient group was separated into four subgroups however groups with less than 120 individuals in age subgroups were combined with another group. Therefore, in some parameters there were less than four subgroups (Figure 2b, c, e, f, g, h).

Table 1. Reference intervals, mean, median, and SD for all parameters and reference intervals quoted by the manufacturer.

Parameter	n	Mean	Median	SD	Reference intervals		Reference intervals quoted by the manufacturer	
					Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
AFP (IU/ml)	4509	1.82	1.68	0.84	0.52	3.76	0.5	5.5
CA 15.3 (IU/ml)	2695	18.28	17.40	8.51	5.00	37.60	6.4	38.4
CA 19.9 (IU/ml)	3257	11.84	9.82	7.57	2.46	29.50	0	37
CA 125 (IU/ml)	3061	10.56	9.50	5.37	2.89	22.70	0	35
CEA (ng/ml)	3270	1.56	1.40	0.96	0.11	3.67	0	5
fPSA (ng/ml)	852	0.29	0.25	0.19	0.02	0.75	0.05	0.42
PSA (ng/ml)	3213	0.94	0.80	0.58	0.14	2.31	0.04	4
TG (ng/ml)	333	11.60	10.70	8.23	0.34	30.13	1.6	59.9

AFP, alpha-fetoprotein, CA, carbohydrate antigen CEA, carcinoembryonic antigen; PSA, prostate specific antigen; fPSA, free PSA; TG, thyroglobulin.

Table 2. Reference intervals, mean, median, and SD according to age in different age groups for males.

Parameter (Unit)	Groups of ages	n	Reference intervals		Mean	Median	SD
			Lower limit	Upper limit			
AFP (IU/ml)	1-20	100	0.24	3.35	1.32	1.19	0.72
	21-40	557	0.46	3.80	1.69	1.52	0.85
	41-60	621	0.52	3.80	1.91	1.83	0.83
	60≤	827	0.54	3.76	1.92	1.81	0.84
	Total	2105	0.50	3.78	1.83	1.70	0.85
CA 15.3 (IU/ml)	1-60	210	4.45	37.50	17.53	15.75	8.70
	60≤	300	3.75	38.19	18.21	17.00	9.21
	Total	510	4.17	38.02	17.93	16.20	9.01
CA 19.9 (IU/ml)	1-40	123	1.86	26.36	9.45	7.87	6.31
	41-60	330	1.67	28.87	11.33	9.18	7.58
	60≤	590	2.54	30.04	12.67	10.78	7.99
	Total	1043	2.12	29.67	11.86	9.53	7.75
CA 125 (IU/ml)	1-60	134	2.42	22.58	9.21	8.00	5.04
	60≤	155	2.48	22.99	9.50	7.50	5.81
	Total	289	2.53	22.70	9.36	7.60	5.46
CEA (ng/mL)	1-40	125	0.10	3.59	1.23	1.02	0.89
	41-60	366	0.21	3.97	1.78	1.66	0.98
	60≤	678	0.37	4.02	1.99	1.90	0.98
	Total	1169	0.24	3.97	1.84	1.76	1.00
fPSA (ng/mL)	1-60	296	0.01	0.72	0.24	0.22	0.16
	60≤	556	0.02	0.75	0.32	0.28	0.20
	Total	852	0.02	0.75	0.29	0.25	0.19
PSA (ng/mL)	1-40	164	0.02	1.87	0.59	0.51	0.41
	41-60	1448	0.19	2.11	0.86	0.75	0.51
	60≤	1601	0.12	2.38	1.04	0.90	0.63
	Total	3253	0.11	3.67	1.54	1.40	0.94
TG (ng/mL)	Total	57	0.35	29.14	11.87	11.90	8.27

AFP, alpha-fetoprotein, CA, carbohydrate antigen CEA, carcinoembryonic antigen; PSA, prostate specific antigen; fPSA, free PSA; TG, thyroglobulin.

The statistical differences between the groups were calculated, as well as the reference intervals for all age subgroups. A statistically significant difference ($p < 0.05$) was found between all age subgroups except 41–60/60≤ ($p = 0.99$) in AFP subgroups. We found no significant change in mean CA 15.3 amongst subgroups in the analyzed population. When we compared the mean values of CA 19.9, we found a statistically significant difference ($p < 0.05$) for 1–40/60≤ and 41–60/60≤ subgroups. We found a significant difference between CA 125 age subgroups except 1–20/21–40 ($p = 1.00$) and 1–20/41–60

no reference interval for tumour marker for outpatient adults. Because of the lack of locally derived reference intervals for all tumour marker parameters, clinicians use reference intervals obtained from other populations (manufacturer). This is an indication that it is essential to locally derive population-based reference interval for use in medical practice. Table 1 summarized the tumour markers parameters reference intervals in Kahramanmaraş region in the current study. In our study, eight tumour markers commonly tested at our Biochemistry Laboratory were evaluated and the

Table 3. Reference intervals, mean, median, and SD according to age in different age groups for females.

Parameter (Unit)	Groups of ages	n	Reference intervals		Mean	Median	SD
			Lower limit	Upper limit			
AFP (IU/ml)	1–20	140	0.35	3.58	1.30	1.17	0.74
	21–40	615	0.53	3.68	1.70	1.51	0.80
	41–60	947	0.62	3.83	1.93	1.79	0.83
	60 ≤	702	0.62	3.70	1.84	1.74	0.82
	Total	2404	0.55	3.73	1.81	1.66	0.83
CA 15.3 (IU/ml)	1–40	646	5.60	36.64	17.61	16.75	7.93
	41–60	916	4.80	37.30	18.51	17.80	8.31
	60 ≤	623	4.98	38.84	18.92	17.70	8.93
	Total	2185	5.10	37.53	18.36	17.50	8.39
CA 19.9 (IU/ml)	1–40	638	2.47	29.92	11.87	9.76	7.76
	41–60	914	2.54	28.61	11.39	9.84	7.11
	60 ≤	662	2.57	30.13	12.39	10.30	7.68
	Total	2214	2.56	29.50	11.83	9.92	7.48
CA 125 (IU/ml)	1–20	120	3.60	22.88	11.50	10.55	4.91
	21–40	993	3.19	23.43	11.41	10.50	5.41
	41–60	1151	2.94	22.60	10.56	9.49	5.34
	60 ≤	508	2.59	21.82	9.36	8.08	5.07
	Total	2772	2.97	22.76	10.68	9.60	5.35
CEA (ng/mL)	1–40	546	0.02	2.84	1.06	0.90	0.73
	41–60	839	0.08	3.35	1.32	1.18	0.83
	60 ≤	699	0.18	3.47	1.69	1.67	0.89
	Total	2084	0.08	3.33	1.38	1.24	0.86
TG (ng/mL)	Total	276	0.33	31.43	11.55	10.40	8.24

AFP, alpha-fetoprotein, CA, carbohydrate antigen; CEA, carcinoembryonic antigen; TG, thyroglobulin.

($p = 0.07$). Also, statistically significant difference ($p < 0.05$) was found in CEA, fPSA and PSA all age subgroups (Table 4).

Similarly, the statistical difference between the genders was calculated. A statistically significant difference ($p < 0.05$) was found between male and female mean values only for CA 125 and CEA parameters (Table 5).

DISCUSSION

Reference intervals of tumour marker parameters are crucial for evaluation of the medical condition. Reference values are also necessary for evaluation of cancer diagnosis and progression. However, there is

reference intervals determined for all parameters except CA 15.3, fPSA, and TG were narrower than quoted by the manufacturer (Table 1).

Many studies have been conducted worldwide in an attempt to determine reference intervals and cut-off values for the tumour markers. In a previous research, Qin et al. reported an upper limit of 4.76 IU/ml for AFP in male individuals residing in a defined area in China (21). Zhang et al. reported an upper limit of 7.51 IU/ml for AFP (22). The authors have attributed varying upper limits to the different methodologies used in the studies. Furthermore, Qin et al. suggested that smoking could also affect the results (21). Yan et al. reported that the upper limit for the Chinese Han population was 7.07 ng/ml

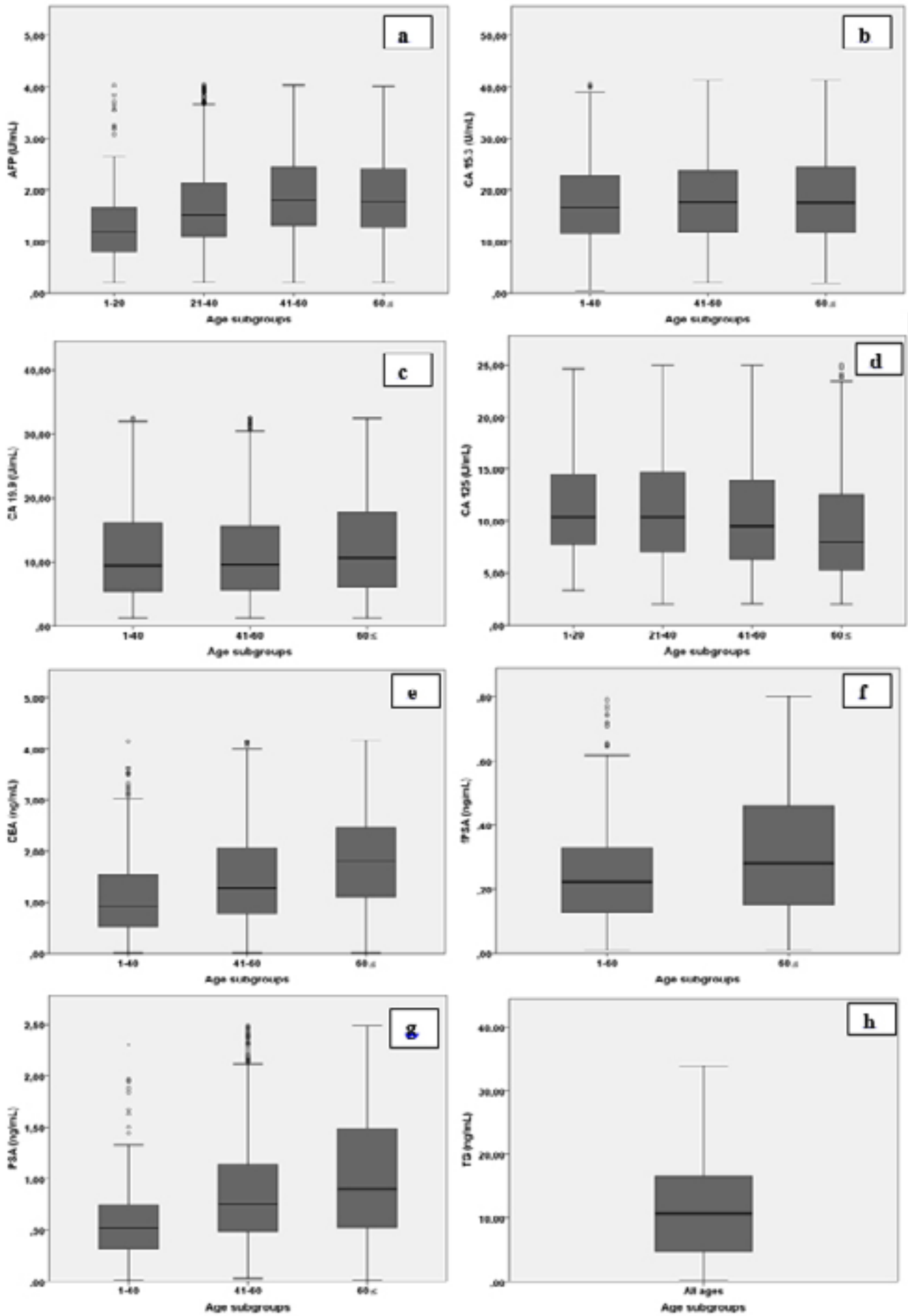


Figure 2. Boxplot illustrating differences in age subgroups for all parameters.

Table 4. Reference intervals, mean, and statistical differences between age subgroups.

Parameter (Unit)	Subgroup	Groups of ages			Significant differences between groups*		
		n	Mean	Lower-upper Limit	Groups	Differences between means	p
AFP (IU/ml)	1-20	240	1.31	0.35-3.53	1-20/21-40	0.38	0.00
	21-40	1172	1.69	0.51-3.71	1-20/41-60	0.62	0.00
	41-60	1568	1.93	0.61-3.80	1-20/60≤	0.57	0.00
	60≤	1529	1.88	0.59-3.73	21-40/41-60	0.24	0.00
	Total	4509	1.82	0.52-3.76	21-40/60≤	0.19	0.00
	-	-	-	-	41-60/60≤	0.05	0.99
CA 15.3 (IU/ml)	1-40	699	17.51	5.45-36.55	1-40/41-60	0.92	0.09
	41-60	1073	18.43	4.68-37.41	1-40/60≤	1.18	0.06
	60≤	923	18.69	4.53-38.68	41-60/60≤	0.26	1.00
	Total	2695	18.28	5.00-37.60	-	-	-
CA 19.9 (IU/ml)	1-40	761	11.48	2.30-29.70	1-40/41-60	0.10	1.00
	41-60	1244	11.38	2.33-28.70	1-40/60≤	1.04	0.00
	60≤	1252	12.52	2.57-30.09	41-60/60≤	1.14	0.00
	Total	3257	11.84	2.46-29.50	-	-	-
CA 125 (IU/ml)	1-20	124	11.53	3.62-22.88	1-20/21-40	0.26	1.00
	21-40	1022	11.27	3.07-23.40	1-20/41-60	1.03	0.07
	41-60	1252	10.50	2.90-22.56	1-20/60≤	2.14	0.00
	60≤	663	9.39	2.59-22.04	21-40/41-60	0.77	0.00
	Total	3061	10.56	2.89-22.70	21-40/60≤	1.88	0.00
	-	-	-	-	41-60/60≤	1.11	0.00
CEA (ng/mL)	1-40	671	1.10	0.04-2.97	1-40/41-60	0.36	0.00
	41-60	1205	1.46	0.10-3.55	1-40/60≤	0.74	0.00
	60≤	1377	1.84	0.24-3.84	41-60/60≤	0.38	0.00
	Total	3253	1.54	0.11-3.67	-	-	-
fPSA (ng/mL)	1-60	296	0.24	0.01-0.72	1-60/60≤	0.08	0.00
	60≤	556	0.32	0.02-0.75	-	-	-
	Total	852	0.29	0.02-0.75	-	-	-
PSA (ng/mL)	1-40	164	0.59	0.02-1.87	1-40/41-60	0.27	0.00
	41-60	1448	0.86	0.19-2.11	1-40/60≤	0.45	0.00
	60≤	1601	1.04	0.12-2.38	41-60/60≤	0.18	0.00
	Total	3213	0.94	0.14-2.31	-	-	-
TG (ng/mL)	Total	333	11.60	0.34-30.13	-	-	-

AFP, alpha-fetoprotein, CA, carbohydrateantigen; CEA, carcinoembryonic antigen; PSA, prostate specific antigen; fPSA, free PSA; TG, thyroglobulin.

*Multiple group comparisons in age subgroups were performed using the Kruskal-Wallis test. The significance level is 0.05.

(23). Also, this study did not show significant association between AFP and age. The upper limits determined in the present study were lower than those adopted from the developed nations as well as those reported by other researchers, and lower upper limit might allow higher sensitivity in diagnosis. There is variation of reference value based on environment, gender, diet and smoking status etc.

Reference values for CA 15.3 were found in a range between 5.0 IU/ml and 37.6 IU/ml in our study. Bjerner

et al. reported an upper reference limit of 31.7 IU/ml in cases aged 40s and an upper reference limit of 37.5 IU/ml in cases aged 70s (24). While lower and upper reference limits change according to gender and age, reference intervals may also be affected by the ethnicity. Ri et al. reported higher upper reference limits in males than in females (25). Where normal reference values in the present study did not change according to gender. Sagi-Dain et al. determined reference intervals of serum CA 15.3 levels in the triage of adnexal masses (26). In this

Table 5. Reference intervals, mean, and statistical differences between genders.

Parameter (unit)	Gender	Groups of gender			Significant differences between groups*		
		n	Mean	Lower-upper limit	Groups	Differences between means	p
AFP (IU/ml)	Male	2105	1.83	0.50–3.78	Male/Female	0.02	0.33
	Female	2404	1.81	0.55–3.73			
	Total	4509	1.82	0.52–3.76			
CA 15.3 (IU/ml)	Male	510	17.93	4.17–38.02	Male/Female	0.43	0.11
	Female	2185	18.36	5.10–37.53			
	Total	2695	18.28	5.00–37.60			
CA 19.9 (IU/ml)	Male	1043	11.86	2.12–29.67	Male/Female	0.03	0.74
	Female	2214	11.83	2.56–29.50			
	Total	3257	11.84	2.46–29.50			
CA 125 (IU/ml)	Male	289	9.36	2.53–22.70	Male/Female	1.32	0.00
	Female	2772	10.68	2.97–22.76			
	Total	3061	10.56	2.89–22.70			
CEA (ng/mL)	Male	1169	1.84	0.24–3.97	Male/Female	0.46	0.00
	Female	2084	1.38	0.08–3.33			
	Total	3253	1.54	0.11–3.67			
fPSA (ng/mL)	Male	852	0.29	0.02–0.75	-	-	-
	Female	-	-	-			
	Total	852	0.29	0.02–0.75			
PSA (ng/mL)	Male	3213	0.94	0.14–2.31	-	-	-
	Female	-	-	-			
	Total	3213	0.94	0.14–2.31			
TG (ng/mL)	Male	57	11.87	0.35–29.14	Male/Female	0.32	0.71
	Female	276	11.55	0.33–31.43			
	Total	333	11.60	0.34–30.13			

AFP, alpha-fetoprotein, CA, carbohydrate antigen; CEA, carcinoembryonic antigen; PSA, prostate specific antigen; fPSA, free PSA; TG, thyroglobulin.

*Multiple group comparisons in age subgroups were performed using the Kruskal–Wallis test. The significance level is 0.05.

retrospective study, CA15.3 level of 21 IU/mL was shown to be the optimal reference interval for malignancy detection. Our study and other studies have several important limitations. One of those is the retrospective method of data acquisition. Inconsistent cutoff levels may obviously affect the sensitivity and specificity of this test. Zhang et al. reported non-parametric reference intervals (upper limit) for Han and Shuyang regions were 26.45IU/mL for CA 19.9 (27). The researchers have shown that the reference intervals increases with age. Upper reference limit for CA 19.9 was found to be 29.50 IU/ml in the present study. Although this value was below the upper

reference limit quoted by the manufacturer, this value was quite close to the upper reference limits reported by Woo et al. and Bjerner et al. for CA 19.9 (24, 28).

Woo et al. suggested that CEA levels are elevated with smoking. They also suggested variability in other parameters in association with age, gender, smoking, and menopausal status (28). Behbehani et al. reported higher upper reference limits for CEA in males than in females and the same in smokers than in nonsmokers (29). Consistent with the findings of Benbehani et al., the present study found higher upper reference limits in males than in females. Lao et al. reported non-parametric

reference intervals (upper limit) for Zhuang ethnic males was 5.12 ng/mL for CEA (30). Zhang et al. reported an upper limit of 4.53ng/ml for CEA (22). Researchers show that the reference interval is changed by gender, smoking, ethnicity and different detection systems.

Some studies have shown variability in reference intervals of CA 125 due to interaction with some variables (24, 28, 31). Barcelo et al. has drawn attention to changes in reference intervals in association with age and menopausal status (31). Bonfrer et al. reported an upper reference limit of 31 IU/ml in cases aged below 45 years and an upper reference limit of 21 IU/ml in cases aged above 55 years (32). The reference upper limit determined in the present study was considerably lower than quoted by the manufacturer. Some studies have reported similar, whereas others have reported highly different upper reference limits (24, 28, 31). The upper limit depends on age and other variables.

Many international studies have been conducted to determine reference intervals for fPSA and PSA. Researches from Asian countries showed that Asians have lower serum PSA levels than other ethnic groups (33, 34). For this reason, the PSA reference intervals provided by the manufacturer may not be applicable to Kahramanmaraş region. Liu et al. reported reference intervals that were different than those quoted by the manufacturer. They suggested that their reference intervals were more appropriate for Chinese males (33). Yang et al. highlighted variability in reference limits according to the diversity in the population, geographic characteristics, living conditions, measurement systems, and analytical methods (35). Upper limits determined in the present study are different than those reported in other studies. Although our data is not reflecting the whole Kahramanmaraş population, because the study was conducted in a well-defined area, it can serve as a basis for the region's reference intervals to be determined.

In a research on males and females, Nakamura et al. reported no significant change according to gender or age in reference intervals of TG (36). Giovanella et al. reported higher upper reference limits in females (37). Upper reference limit determined in the present study was considerably lower than quoted by the manufacturer; however, no gender-specific difference was observed. The paucity of data was the most important limitation while determining reference intervals for thyroglobuline. Despite limited number of data, the present study found reference interval that was close to that reported by other researchers (36, 37). Considering the very different TG reference intervals determined in the present study and those reported by other studies, we recommend avoiding the use of reference intervals quoted by the manufacturer.

The present study determined the reference intervals for AFP, CA 15.3, CA 19.9, CA 125, CEA, fPSA, PSA, and TG screening tests considering demographic characteristics and traditional dietary habits of the local population in the province of Kahramanmaraş, and the authors suggest that these results would provide more reliable alternative reference intervals and guide cancer specialists in screening of local population for tumours, diagnosis, postoperative follow-up, recognition of

recurrences, and disease follow-up. Lowering of the upper limits of these tumour screening tests would increase test sensitivity and reduce the number of cases with missed malignancy. This approach may slightly reduce the specificity of screening tests. Nonetheless, missed diagnosis of malignancy is far more a severe medical problem than lower specificity of tumour markers.

This study has some limitations. The first limitation is its retrospective study, and for this reason our results may be vulnerable to various errors. Second, this study has small sample size particularly for some parameters. Thus, it may not have had enough statistical data. For more precise data, a prospective study based on a larger population is essential. And other one, these data for a long time may be affected by several factors such as manufacturers, devices, kits, and technician who performed the analysis. Lot-to-lot variability in reagents may cause effect on upper limits. Considering the findings pertaining to the parameters discussed above, we suggest that establishing reference intervals for screening tests by considering factors such as regional characteristics, ethnic origin, age, gender, and smoking status would substantially increase the efficiency of screening tests.

Competing interests

The authors declare that they have no financial or personal relationships which may have inappropriately influenced them in writing this article.

Sources of support

None.

REFERENCES

1. Diamandis E, Fritche H, Lilja H, Chan D, Schwartz M. Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications. Washington, DC, USA: AACCC Press; 2002.
2. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *Brit Med J*. 2009;339: b3527
3. Schilsky RL. Personalizing cancer care: American Society of Clinical Oncology presidential address 2009. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27: 3725-30.
4. Virji MA, Mercer DW, Herberman RB. Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1988; 38: 104-26.
5. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *American family physician*. 2003; 68:1075-82.
6. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2000; 26: 91-102.
7. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:

- 524-32.
8. 8. Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul S, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *International Journal of Cancer*. 1990; 45: 821-4.
 9. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25: 5287-312.
 10. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376: 1155-63.
 11. 11. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *Journal of clinical oncology : J Clin Oncol* 2014; 32: 3483-9.
 12. Tatarinov YS. Content of embryo-specific alpha-globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of the liver. *Fed Proc Transl Suppl*. 1966; 25: 344-6.
 13. Abelev GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res*. 1971; 14: 295-358.
 14. Nishi S, Watabe H, Hirai H. Production of antibody to homologous -fetoprotein in rabbits, rats and horses by immunization with human -fetoprotein. *J Immunol*. 1972; 109: 957-60.
 15. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:57-65.
 16. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 867: 247-60.
 17. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983; 2: 275-85.
 18. Rossing RM, Jentzen W, Nagarajah J, Bockisch A, Gorges R. Serum Thyroglobulin Doubling Time in Progressive Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26: 1712-8.
 19. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie*. 1987; 25: 337-42.
 20. Wayne PA. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. *Clinical and Laboratory Standards Institute*. 2010.
 21. Qin X, Lin L, Mo Z, Lv H, Gao Y, Tan A, et al. Reference intervals for serum alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in Chinese Han ethnic males from the Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey. *The International Journal of Biological Markers*. 2011; 26: 65-71.
 22. Zhang GM, Guo XX, Ma XB, Zhang GM. Reference Intervals of Alpha-Fetoprotein and Carcinoembryonic Antigen in the Apparently Healthy Population. *Med Sci Monit* 2016;22:4875-80.
 23. Yan C, Yang J, Wei L, Hu J, Song J, Wang X, et al. Serum reference interval of ARCHITECT alpha-fetoprotein in healthy Chinese Han adults: Sub-analysis of a prospective multi-center study. *Clin Biochem*. 2018;52:164-6.
 24. Bjerner J, Hogetveit A, Wold Akselberg K, Vangnes K, Paus E, Bjoro T, et al. Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein (AFP), neuron-specific enolase (NSE) and CA19.9 from the NORIP study. *Scan J Clin Lab Invest* 2008; 68: 703-13.
 25. Ri G, Ohno S, Yamamoto T, Ito E, Furutani M, Furutani Y, et al. Serum Levels of CA15-3, KL-6 and BCA225 Are Positively Correlated with Each Other in the General Population. *Anticancer Res*. 2009; 29: 4239-42.
 26. Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S. Clinical Use and Optimal Cutoff Value of Ca15-3 in Evaluation of Adnexal Mass: Retrospective Cohort Study and Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41: 838-44.
 27. Zhang GM, Bai SM, Zhang GM, Ma XB. Reference intervals of carbohydrate antigen 19-9 in the apparently healthy adult population. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22380.
 28. Woo HY, Kim YJ, Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults. *Korean J Lab Med*. 2008; 28: 179-84.
 29. Behbehani AI, Mathew A, Farghaly M, van Dalen A. Reference levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen, the carbohydrate antigens 19-9 and 72-4, and cytokeratin fragment 19 using the Elecsys Relecsys 1010 analyzer in a normal population in Kuwait. The importance of the determination of local reference levels. *Int J Biol Markers* 2002; 17: 67-70.
 30. Lao X, Yang D, Mo Z, Gao Y, Deng Y, Qin X, et al. Reference Intervals for Alpha-Fetoprotein (AFP) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Guangxi Zhuang Ethnic Males from the FAMHES Project. *Clin Lab* 2016; 62: 955-61.
 31. Barcelo B, Ayllon O, Belmonte M, Barcelo A, Vidal R, Forteza-Rey J, et al. Proposed reference value of

- the CA 125 tumour marker in men. Potential applications in clinical practice. *Clin Biochem* 2008; 41: 717-22.
32. Bonfrer JM, Korse CM, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Hart GA, Kenemans P. Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA125 II assay: discussion of a reference value. *Clin Chem* 1997; 43: 491-7.
 33. Liu ZY, Sun YH, Xu CL, Gao X, Zhang LM, Ren SC. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*. 2009; 11: 100-3.
 34. Lee SE, Kwak C, Park MS, Lee CH, Kang W, Oh SJ. Ethnic differences in the age-related distribution of serum prostate-specific antigen values: a study in a healthy Korean male population. *Urology*. 2000; 56: 1007-10.
 35. Yang J, Tang A, Zhang S, Sun X, Ming L. The age-specific reference intervals for tPSA, fPSA, and %fPSA in healthy Han ethnic male. *J Clin Lab Anal* 2016.
 36. Nakamura S, Sakata S, Minamori Y, Komaki T, Kojima N, Kamikubo K, et al. Serum thyroglobulin (Tg) concentration in healthy subjects: absence of age- and sex-related differences. *Endocrinologia japonica*. 1984; 31: 93-8.
 37. Giovanella L, Imperiali M, Ferrari A, Palumbo A, Furlani L, Graziani MS, et al. Serum thyroglobulin reference values according to NACB criteria in healthy subjects with normal thyroid ultrasound. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 891-3.

Kayseri İl Merkezinde Doğum Yapan Kadınların Doğum Öncesi Bakım Alma Durumu ve Etkileyen Faktörler

Prenatal Care Status and Affecting Factors of Women who Delivered in Kayseri Province

Ayşegül ERDOĞAN¹, Fevziye ÇETİNKAYA²

¹Dr.Öğr.Üyesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

² Prof. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, KAYSERİ

Özet

Amaç: Kadınların doğum öncesi bakım alma düzeyinin belirlenmesi ve doğum öncesi bakımın yeterliliğini etkileyen faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Tanımlayıcı tipte olan bu araştırma Kayseri İl merkezinde yürütülmüştür. Örneklem büyüklüğü %95 güven düzeyinde, %80 güç ile %7 toleransla 501 kişi olarak hesaplanmıştır. Araştırma kapsamına 650 kadının alınması hedeflenmiştir. 627 kadına ulaşılmış olup ulaşma oranı %96,5'dir. Çalışmanın gücü %87 olarak bulunmuştur. Veri toplama yöntemi olarak anket formu kullanılmış olup; veriler Haziran-Temmuz 2002 ve Ekim-Kasım 2002 tarihleri arasında toplanmıştır.

Bulgular: Araştırma grubuna alınan 627 kadının yaş ortalaması 25,5±5,2 bulunmuştur. Araştırma grubundaki kadınların %97,5'i en az bir kez doğum öncesi bakım aldığı, %62,4'ünün ise yeterli doğum öncesi bakım aldığı bulunmuştur. Tüm değişkenler kontrol edildiğinde, yerleşim yeri, kadının eğitimi, eşin eğitimi, aile tipi, sosyal güvence ve gebeliğin istenme durumu, yeterli doğum öncesi bakım almada önemli birer belirleyici faktör olarak bulunmuştur.

Sonuç: DÖB hizmetlerinin kullanımında kadının statüsünün geçmişte oldukça önemli olduğu, yıllar içinde de kadınların sosyal gelişmişlik durumunun bu konuda hala belirleyici olduğu düşünülmüştür.

Keywords: Doğum öncesi bakım, Sosyodemografik faktörler, Kayseri,

Abstract

Objective: To determine the prenatal care level of women and the factors affecting the adequacy of prenatal care.

Material and Methods: This descriptive study was conducted in Kayseri city center. Sample size was calculated as 501 with 95% confidence level, 80% power and 7% tolerance. The aim of the study was to reach 650 women. 627 women were reached and the rate of access was 96.5%. The power of the study was found as 87%. A questionnaire form was used as the data collection tool. The data were collected between June-July 2002 and October-November 2002.

Results: The mean age of 627 women in the study group was found to be 25.5 ± 5.2. It was found that 97.5% of the women in the research group received prenatal care at least once and 62.4% received adequate prenatal care. When all variables were controlled, the place of residence, the education of the woman, the education of the spouse, the family type, the social security status and the desire of the pregnancy were found to be independent factors in obtaining adequate prenatal care.

Conclusions: It is thought that the status of women in the use of PC services has been very important in the past and that the social development status of women is still decisive in this regard.

Anahtar Kelimeler: Prenatal care, Sociodemographic factors, Kayseri

GİRİŞ

Ana sağlığı hizmetleri gebelik, doğum ve lohusalık dönemlerinde anne adayının, gerek hastalıktan korunma ve bakım, gerekse tedavi olma bağlamında gereksinim duyacağı tüm sağlık hizmetlerini kapsamaktadır. UNICEF (Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nün desteği ile 1952 yılında Türkiye'de Ana ve Çocuk Sağlığı Hizmetleri örgütlenirken ana amaçlardan biri DÖB (Doğum Öncesi Bakım) hizmetlerinin verilmesini yerleştirmek olmuştur. Türkiye'de 1961 yılından sonra temel sağlık hizmetlerinin kapsamında ana ve çocuk sağlığı, kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak diğer hizmetlere entegre edilmiştir (1).

Türkiye'de ana sağlığı ve aile planlaması hizmetlerinde yıllar içinde önemli gelişmeler sağlandığı bilinmektedir. Ancak anne ve çocuk sağlığı

göstergelerinde istenilen düzeye gelinememiştir. 1998 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) gebelerin % 68'inin en az bir kez sağlık personelinin doğum öncesi bakım aldığı göstermektedir. Bu oran 1988 TNSA'daki % 43 ve 1993 TNSA'daki % 63'e göre gelişme sağlandığını göstermektedir (2,3).

Anne sağlığı hizmetlerinde hedef grup olan 15-49 yaş kadın sayısı ülkemizde nüfusun %27,4'ü olup, 2001 nüfus verilerine göre yaklaşık 18 milyondur (4). Türkiye'de yılda yaklaşık 1,5 milyon doğum olduğu ve bunlarında üçte birinin hiç doğum öncesi bakım almadığı 1998 TNSA'da tespit edilmiştir (2).

Gebelikte annenin karşılaştığı risk faktörlerinin kontrol altına alınmadığı durumlarda hem annenin hem de bebeğin yaşamları tehlike altına girmektedir. Anne ve bebeğin sağlığını önemli ölçüde etkileyen riskler

İletişim: Dr. Ayşegül Erdoğan. KSÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.583184

Tel : 0 506 7001865

E-Posta : draysegulerdogan@gmail.com

Geliş Tarihi : 27.06.2019

Kabul Tarihi : 04.07.2019

koruyucu bir sağlık hizmeti olan DÖB ile önlenebilecektir. Annenin yaşının 18'in altında ya da 35'in üzerinde olması, gebelik aralığının 2 yıldan kısa olması, toplam dörtten fazla sayıda gebelik ya da doğumun gerçekleşmiş olması anne ve bebek ölümleri ile doğrudan ilişkili riskli durumlardır (5).

Gebelik fizyolojik bir olay olmasına rağmen azımsanamayacak sayıda olguda komplikasyonlar nedeniyle anne ve fetusun sağlığı tehlikeye girmektedir. İyi bir doğum öncesi bakım ile risk altında olan anneler belirlenerek, anne ve bebeklerin önlenebilir nedenlerden dolayı ölmeleri engellenebilir (6). Prenatal bakımda amaç mümkün olduğunca komplikasyonsuz bir gebelik sağlamak ve bu süreci canlı ve sağlıklı bir bebeğin doğması ile sonuçlandırmaktır. Gebelik döneminde yapılacak olan izlemler sırasında hekimin ve diğer sağlık personelinin yapması gerekenlerin başında gebelik sırasında oluşabilecek normal değişikliklerin belirlenmesi, tıbbi ve patolojik durumların erken tespiti ve olumsuz etkilerin en aza indirilmesi gelir. Doğum öncesi dönemde, anne adayında oluşabilecek sağlık sorunlarının saptanması ve tedavisi yanında gebelik bakımı konusunda anne adayını bilgilendirmek en önemli amaçlardan birisidir (6, 7).

Prenatal bakımdan yararlanmanın doğru olarak belirlenmesi etkin bir prenatal bakımla ilgili halk sağlığı programlarının geliştirilmesinde en önemli adımdır (8, 9). Ülkemizde DÖB hizmetleri, birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşları, üniversite hastaneleri ve özel sektör gibi çeşitli ve çok sayıda birim tarafından verilmektedir.

Kayseri İl'i'nde yürütülen bu çalışmanın amacı kadınların doğum öncesi bakım alma düzeyinin belirlenmesi ve doğum öncesi bakımın yeterliliğini etkileyen faktörlerin saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kayseri İl'inde yapılan bu tanımlayıcı çalışmada, il merkezinde doğum yapan kadınların doğum öncesi bakım hizmetleri değerlendirilmiştir. Araştırma evrenini Kayseri İl merkezinde 2002 yılında canlı doğum yapan kadınlar oluşturmaktadır. Kayseri İl'i 2000 yılı nüfusu 1,058,354 kişi olup İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarına göre 15-49 yaş kadın nüfus 293,536 (toplam nüfusun % 27,7'si) dir (10).

Araştırma örnekleme; Doğumevi, SSK (Sosyal Sigortalar Kurumu), Tıp Fakültesi, üç özel hastane (Özel Hayat Hastanesi, Özel Ömür Hastanesi, Özel Melikgazi Hastanesi), Kayseri İl merkezindeki sağlık ocağı bölgelerinden; evde sağlık personeli yardımı ile ve evde sağlık personeli yardımı olmadan doğum yapan kadınlar alınmıştır. Gebelik süresini Kayseri İl'i dışında geçirenler araştırma kapsamına alınmamıştır.

Kayseri İl'inde doğumların % 94,9'u hastanelerde, % 3,6'sı sağlık personeli ile evde, % 1,5'i kendi kendine ya da sağlık personeli dışındaki kişiler yardımıyla olmaktadır. Hastanede gerçekleşen doğumların yaklaşık % 50'si Doğumevinde % 30'u SSK hastanesinde, % 8'i Tıp Fakültesi hastanesinde, % 5'i Özel hastanelerde gerçekleşmektedir (10). Bu oranlar dikkate alınarak her bir kurumdan örneğe alınacak kadın sayısı belirlenmiştir. Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak

araştırma dönemindeki tespit edilen sağlık personeli yardımıyla evde ve sağlık personeli olmadan evde gerçekleşen doğumlar araştırmaya alınmıştır.

Örnek büyüklüğü hesaplanırken, Türkiye'de İç Anadolu Bölgesinde doğum öncesi dönemde en az bir kez bakım alma oranı olarak % 75 alınmıştır (3). Araştırmada örnek büyüklüğü % 95 güven düzeyinde, % 80 güç ile % 7 toleransla 501 kişi olarak hesaplanmıştır (11). Araştırma kapsamına 650 kadının alınması hedeflenmiştir. Ankete katılmayı kabul etmeme, evde sağlık personeli ile gerçekleşen doğumlara ulaşmadaki güçlük ve ayrıca SSK hastanesinde kadınların doğum sonrasında hastanede kısa süreli kalması nedeniyle 627 kadına ulaşılmış olup ulaşma oranı % 96,5'dir. Çalışmanın gücü % 87 olarak bulunmuştur.

Daha uzun süreyi kapsamamasını sağlamak amacıyla veri toplama iki ayrı dönemde Haziran-Temmuz 2002 ve Ekim-Kasım 2002 tarihleri arasında yapılmıştır. Veri toplama yöntemi olarak anket formu kullanılmıştır. Hazırlanan anketin anlaşılabilirliği ve işleyişini kontrol etmek amacı ile toplam 20 kadına ön anket uygulanmış ve gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra anket formuna son şekli verilmiştir.

Vajinal yolla doğum yapan kadınlarla doğumdan en az 4 saat, sezaryen ile doğum yapan kadınlardan en az 12 saat sonra görüşülmüştür. Görüşme her bir kadın için ortalama 20 dakika sürmüştür. Anketlerin tümü araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme ile gerçekleştirilmiştir. Anket formunda kadının sosyo-demografik özellikleri, doğurganlık özellikleri, bu gebeliğinde doğum öncesi bakımı alma durumu ve aldığı hizmetlere yönelik sorular yer almıştır.

Ailenin aylık gelir durumunun belirlenmesinde, evdeki bireylerin toplam kazancı sorulmuştur. Asgari ücret (2002 yılı 220 milyon) ve altında alanlar düşük gelirli, 221-499 milyon orta, 500 milyon ve üzeri yüksek gelirli olarak kabul edilmiştir. Sosyal güvence durumunda yeşil kart sosyal güvenceye dahil edilmemiştir. Kadının eşyle kuzen olmaları birinci dereceden akraba, diğerleri ikinci dereceden akraba olarak kabul edilmiştir.

Yeterli doğum öncesi bakım alma durumu TNSA kriterine göre değerlendirilmiştir. TNSA kriterine göre; ilk trimesterde izleme başlama ve toplam 6 kez bakım alma yeterli, bunun dışındakiler yetersiz DÖB alma olarak değerlendirilmiştir (3).

İstatistiksel çözümleme

Veriler bilgisayar ortamında değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde; Ki-kare, testi ve çok değişkenli analizde, Lojistik regresyon analizi (Enter model) kullanılmıştır. Aritmetik ortalamalar standart sapma değerleri ile birlikte gösterilmiştir. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için ilgili kurum ve kuruluşlardan gerekli izinler alınmıştır. Görüşmeler yapılmadan önce katılımcılardan sözel onay alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma grubuna alınan 627 kadının doğumları büyük oranda doğum evinde (% 53) gerçekleşmiştir. Doğumların sadece % 2,4'ü sağlık personeli olmadan evde meydana gelmiştir.

Araştırma grubuna alınan 627 kadının yaş ortalaması 25,5±5,2 bulunmuştur. İlk evlenme yaşı ortalamaları 19,7±3,2 olup (ortanca 19), ilk gebelik yaşı ortalamaları ise 20,4±3,3 (ortanca 20) olarak bulunmuştur. Kadınların son doğumları incelendiğinde; % 71,5'inin spontan vajinal veya müdahaleli vajinal doğum, % 28,5'inin sezaryen ile doğum yaptıkları saptanmıştır. Doğumların 12'si (% 1,9) çoğul gebeliktir.

Kadınların çoğunluğu (% 82,5) 20-34 yaş grubunda yer almıştır. Eğitim durumlarına bakıldığında ilk ve orta okul mezunu olan kadınların oranı % 67,2, ilk ve orta okul eğitilmiş eş oranı % 61,3 iken lise ve üzeri eğitilmiş kadın % 20,7'dir. Lise ve üzeri eğitilmiş eşlerin oranı % 34,4'dür. Araştırma grubundaki kadınların % 94,7'si ev hanımıdır. Kadınların % 41'inin ilk doğumu iken % 10,8'i dört ve daha fazla doğum yapmıştır. İlk doğumlar hariç tutulduğunda iki yıldan daha az doğum aralığı olan kadınlar % 18,9 olarak saptanmıştır. İki veya daha çok doğum yapmış olan 370 kadının doğum aralığı ortalaması 46,7±29,8 ay olarak bulunmuştur. Kadınların % 69,2'sinin kentsel alanda yaşadıkları, % 40,2'sinin geniş aileye sahip oldukları saptanmıştır. Kentte yaşayanlarda geniş aile oranı %35,7, kırdaki yaşayanlarda % 50,3 olup aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($x=11,75$ $p<0,001$). Kadınların % 93,9'unun resmi nikahı vardır. Kadınların eşleriyle akrabalık derecesine bakıldığında % 9,5'inin akraba oldukları saptanmış olup, birinci derecede akraba evliliği olanların oranı % 11,3'dür. Ailelerin dört de birinin geliri düşük iken, dört de birinin gelir düzeyi yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Araştırma grubundaki kadınların % 97,5'i en az bir kez doğum öncesi bakım almıştı. Kadınların % 70,2'si altı ve daha fazla kez bakım almışlardı. Kadınlara gebelikleri sırasında ilk ne zaman bakım almaya başladıkları sorulduğunda; % 78,1'i ilk trimesterde, % 16,5'i ikinci trimesterde aldığını ifade ederken, % 5,4'ü üçüncü trimesterde aldıklarını ifade etmişlerdir. TNSA'ya göre, birinci trimesterde bakıma başlama toplam 6 kez bakım alma yeterli doğum öncesi bakım olarak değerlendirildiğinde; kadınların % 62,4'ünün yeterli doğum öncesi bakım aldığı, ilk trimesterde bakıma başlamama veya 5 den daha az bakım alanlar yetersiz olarak değerlendirildiğinde % 37,6'sının yetersiz doğum öncesi bakım aldığı bulunmuştur.

Kadınların yaş gruplarına göre yeterli DÖB alma durumu değerlendirildiğinde yeterli bakım alma durumu 20-34 yaş grubu kadınlarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). DÖB alma durumu hem kadın hem de eşinin eğitim düzeyine göre farklılık göstermektedir. Eğitim düzeyi yükseldikçe yeterli doğum öncesi bakım alma oranı artmıştır ($p<0,001$).

Doğum sırası arttıkça yeterli DÖB oranı istatistiksel açıdan önemli ölçüde azalmaktadır. Tüm gruplar birbirinden farklı olup 4 veya daha çok doğum yapanlarda bu oran % 33,8 ile en düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Yeterli DÖB alma oranı, doğum aralığı iki veya

Tablo 1. Araştırma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Özellikler (n=627)	Sayı	%
Yaş grupları		
15-19	68	10,8
20-34	517	82,5
35+	42	6,7
Kadının eğitimi		
İlkokul altı	76	12,2
İlkokul	344	54,8
Ortaokul	77	12,3
Lise	96	15,3
Yüksekokul/Üniversite	34	5,4
Eşinin eğitimi		
İlkokul altı	27	4,3
İlkokul	312	49,8
Ortaokul	72	11,5
Lise	157	25,0
Yüksekokul/Üniversite	59	9,4
Kadının çalışma durumu		
Çalışıyor	33	5,3
Ev hanımı	594	94,7
Doğum sırası		
1	257	41,0
2-3	302	48,2
4 ve üzeri	68	10,8
Doğum aralığı (n=370)		
2 yıl altı	70	18,9
2 yıl ve üzeri	300	81,1
Gebeliği isteme durumu		
İstiyordu	460	73,4
Daha sonra istiyordu	60	9,6
İstemiyordu	107	17,0
Yerleşim yeri		
Kır	193	30,8
Kent	434	69,2
Aile tipi		
Çekirdek	375	59,8
Geniş	252	40,2
Akraba evliliği		
Birinci derece	71	11,3
İkinci derece	51	8,2
Yok	505	80,5
Resmi nikah		
Var	589	93,9
Yok	38	6,1
Ailenin ortalama geliri		
Düşük	157	25,0
Orta	316	50,4
Yüksek	154	24,6
Sosyal güvence		
Var	511	81,5
Yok	116	18,5

daha fazla olanlarda doğum aralığı iki yıldan az olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Yeterli doğum öncesi bakım alma oranı, çalışan kadınlarda çalışmayanlara göre, isteyerek gebe kalanlarda istemeyenlere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Kentsel alanda yaşama, çekirdek aileye sahip olma, resmi nikahlı olma ve sosyal güvenceye sahip olma, yeterli doğum öncesi bakım alma oranı anlamlı ölçüde artmıştır ($p<0,01$).

Yeterli doğum öncesi bakım alma ile akraba evliliği arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Gelir durumu ile yeterli doğum öncesi bakım alma arasında önemli bir ilişki vardır. Gelir düzeyi arttıkça yeterli doğum öncesi bakım alma oranı anlamlı ölçüde artmaktadır ($p<0,001$).

Bakım almayan 16 (% 2,5) kadının tümü doğumunu doğumunda yapmıştı. Kadınların % 56,3'ü kırsal alandadır, % 62,5'inin (10 kadın) gelir düzeyi düşük, sadece birinin gelir düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Doğum öncesi bakım almayan kadınların hiç birinin sosyal güvenceye sahip değildi. Bu kadınların % 25,5'inin resmi nikahı yoktu. Doğum öncesi hiç bakım almayan 16 kadından 6'sı maddi olanaksızlıktan, 5'i hem maddi olanaksızlıktan hem de sağlık kuruluşundan yararlanmada güçlük olduğundan, diğerlerinin ise ihtiyaç duymadığından veya doğum öncesi bakım almayı gerekli bulmadığından hizmet almadıklarını ifade etmişlerdir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi; tüm değişkenler kontrol edildiğinde, yerleşim yeri, kadının eğitimi, eşin eğitimi, aile tipi, sosyal güvence ve gebeliğin istenme durumu yeterli doğum öncesi bakım almada önemli bir belirleyici iken, yaş grupları, kadının çalışma durumu, akraba evliliği, resmi nikah, ailenin gelir durumu ve doğum sırası yeterli doğum öncesi bakım almada belirleyici olmamaktadır.

Kentte yaşayanlar kırsal yaşayanlara göre 2 kat daha fazla yeterli doğum öncesi bakım almıştır ($p<0,01$). Okur yazar olmayan veya sadece okur yazar olan kadınlara göre, ilk veya ortaokulu bitirenler önemli bir fark yaratmazken, lise ve üzeri eğitilmiş kadınlarda yeterli doğum öncesi bakım alma olasılığı 3,5 kat daha fazladır ($p<0,001$). Eşin eğitimi de benzer şekilde önemli bir belirleyicidir. Eşi lise ve üzeri eğitilmiş kadınlar eğitimsizlere göre yeterli doğum öncesi bakım alma olasılığı 3,3 kat daha fazladır ($p<0,05$).

Aile tipi, sosyal güvence ve gebeliği isteme durumu yeterli doğum öncesi bakım almayı anlamlı ölçüde etkilemektedir. Yeterli doğum öncesi bakım alma olasılığı geniş aile yapısı olanlara göre çekirdek ailelerde anlamlı olarak 1,5 kat fazladır ($p<0,05$). Sosyal güvencesi olmayan kadınlara göre, olanlarda yeterli doğum öncesi bakım alma 1,8 kat yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gebeliğin isteme durumu, istemeyenlere göre yeterli doğum öncesi bakım almayı 3,5 kat artırmıştır ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada Kayseri İl düzeyinde doğum öncesi bakım alma durumu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kadınların erkeklere göre daha az eğitilmiş oldukları saptanmıştır. Çalışmada, ortaokul ve üzeri eğitilmiş

kadınların oranı % 33,0, eşlerin ise % 45,9 olarak bulunmuştur. Kadının statüsünü ve aile içindeki yerini belirlemede önemli bir gösterge olan kadının çalışma durumu değerlendirildiğinde araştırma grubunda çalışan kadın oranı % 5,3'dür. Türkiye genelinde TNSA 1998'e göre son beş yıl içindeki doğumların % 19'u istenmemiş, % 11'i daha sonra istenmiş doğumlardır (3). Bu çalışmada, kadınların % 17'si bu gebeliğini istemediğini, % 9,6'sı ise daha sonra istediğini ifade etmiştir. Çalışmada bulunan bu oran ülke geneline göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Türkiye'de nüfusun tamamının sosyal güvence kapsamında olmaması önemli bir sorundur. Bu çalışmada, kadınların % 18,5'inin sosyal güvencesi olmadığı bulunmuştur. Doğumsal anomaliler açısından büyük bir sorun oluşturan akraba evlilikleri oranı ülkemizde % 20-25 arasında değişmektedir (12). Araştırma grubunda bu oran % 19,5 ile benzer olarak bulunmuştur.

Gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında doğum öncesi bakımın ülkemizde yeterli düzeyde olmadığı bir gerçektir. Dünyada doğum öncesi bakım alma durumları incelendiğinde; en az bir kez bakım oranı gelişmiş ülkelerde % 99-100, gelişmekte olan ülkelerde % 69 ve az gelişmiş ülkelerde ise % 55'dür (13). Ülkemizde ise doğum öncesi bakım hizmetlerinden en az bir kez yararlanma oranı % 68,1'dir. Bu oran bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Doğu İllerimizde % 38, Batı İllerimizde % 86, İlimizin de içinde bulunduğu İç Anadolu bölgesinde % 75 gibi farklı oranlardadır (3). Bu araştırmada en az bir kez doğum öncesi bakım alanların oranı % 97,5 olarak bulunmuştur. Bu oranın ülke genelinden yüksek olması çalışmanın kent merkezinde yapılmasından kaynaklanabilir. Nitekim İstanbul, Manisa, Tekirdağ, Konya ve Zonguldak İllerini kapsayan ve kentsel alanda yapılmış bir çalışmada, en az bir kez DÖB alma oranı % 92,4 bulunmuştur (14). Kayseri Doğumunda doğum yapmış olan kadınlarla ilgili yapılan bir çalışmada, en az bir kez doğum öncesi bakım alanların oranı benzer şekilde % 95,4 olarak bulunmuştur (15). Sivas doğumunda yapılan bir çalışmada, bu oran % 95,2, Ankara'da yapılan çalışmada % 92,1, Çanakkale'de yapılan çalışmada % 83 bulunmuştur (16-18). Antalya'da gebe takip kartlarından yapılan çalışmada, kadınların % 97,7'sinin, Gaziantep İl merkezinde sağlık ocaklarına başvuran kadınlarda yapılan bir araştırmada % 76'sının en az bir kez bakım aldıkları gösterilmiştir (19, 20).

Bir çok ülkede doğum öncesi bakım hizmetleri kantitatif olarak yani bakım sayısı dikkate alınarak değerlendirilmektedir. DÖB hizmetlerinin değerlendirilmesinde ülkeler kendi belirledikleri ya da WHO'nun belirlediği bakım kriterlerini kullanmaktadır. İlk trimesterde tespit ve toplam 6 kez bakım alanlar yeterli doğum öncesi bakım alma olarak kabul edildiğinde, bu oran, 1993-1998 arası 5 yıllık süreçte % 29'luk bir artış göstermiştir (3). Aynı kriterleri kullanarak yeterliliğin hesaplandığı bu çalışmada, yeterli bakım alma oranı % 62,4 ile Türkiye ortalamasının üstünde bulunmuştur (Tablo 2). İzmir'de yapılan benzer bir çalışmada da bu oran % 84,8 bulunmuştur (21). Erbaydar'ın 4 ve üzeri bakım alanların yeterli bakım almış olarak kabul edildiği çalışmasında, yeterli bakım alma oranı yoksul

Tablo 2. TNSA kriterlerine göre doğum öncesi bakımın yeterliliğini etkileyen faktörler

Yeterli DOB Alan						
Özellikler	n	Sayı	%	OR	%95 CI	p
Toplanı	627	391	62,4			
Yerleşim yeri						
Kır	193	98	50,8	1,00		
Kent	434	293	67,5	2,00	1,33-3,03	0,01*
Yaş grupları						
15-19	68	35	51,5	1,00		
20-34	517	338	65,4	1,56	0,83-2,92	0,16
35+	42	18	42,9	1,00	0,35-2,86	0,99
Kadının eğitimi						
İlkokul altı	76	26	34,2	1,00		
İlkokul+Ortaokul	421	249	59,1	1,34	0,69-2,58	0,37
Lise ve üstü	130	116	89,2	3,53	1,39-8,91	0,001*
Eşinin eğitimi						
İlkokul altı	27	6	22,2	1,00		
İlkokul+Ortaokul	384	210	54,7	2,37	0,77-7,31	0,13
Lise ve üstü	216	175	81,0	3,37	1,00-11,27	0,04*
Çalışma durumu						
Ev hanımı	594	360	60,6	1,00		
Çalışıyor	33	31	93,9	0,56	0,11-2,72	0,47
Aile tipi						
Çekirdek	375	250	66,7	1,53	1,00-2,33	0,04*
Geniş	252	141	56,0	1,00		
Sosyal güvence						
Var	308	232	75,3	1,84	1,17-2,89	0,001*
Yok	319	159	49,8	1,00		
Akraba evliliği						
Yok	505	319	63,2	1,00		
Var	122	72	59,0	0,79	0,49-1,28	0,34
Resmi nikah						
Var	589	375	63,7	1,67	0,49-2,43	0,81
Yok	38	16	42,1	1,00		
Ailenin ortalama gelir durumu						
Düşük	157	75	47,8	1,00		
Orta	316	186	58,9	0,85	0,52-1,38	0,52
Yüksek	154	130	84,4	1,67	0,79-3,52	0,17
Doğum sırası						
1	256	182	71,1	1,62	0,73-3,57	0,23
2-3	303	186	61,4	1,36	0,69-2,69	0,36
4+	68	23	33,8	1,00		
Gebeliği isteme durumu						
İstiyordu	460	328	71,3	3,53	2,21-5,64	0,001*
İstemiyordu	167	63	37,7	1,00		

*Etkili değişkenler

mahallelerde % 63,8 ve varsıl mahallelerde % 86,5 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda ve diğer iki çalışmada bu oranın ülke genelinden yüksek olması, kent merkezinde yapılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Benzer kriteri kullanılarak gebe izlem kartlarının değerlendirildiği başka çalışmalarda, izlenen gebelerin DÖB yeterlilik oranı sırasıyla % 34,7 ve % 41,2 olarak çalışmamızdan düşük bulunmuştur (22, 23).

Çalışmamızda yeterli doğum öncesi bakım alma durumunu etkileyen faktörler incelendiğinde; kadının yaşı, kadının ve eşinin eğitimi, kadının çalışma durumu, aile tipi, yerleşim yeri, resmi nikah durumu, ailenin gelir ve sosyal güvence durumu, doğum sırası, doğum aralığı ve gebeliği isteme durumu ile yeterli doğum öncesi bakım alma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 2). Kadınların eğitim durumu prenatal bakım almada belirleyici olmaktadır. Nitekim çalışmamızda eğitim düzeyi arttıkça prenatal bakım alma artmıştır. Bu oran lise ve üzeri eğitimli kadınlarda % 89,2, ilk ve ortaokul eğitimli kadınlarda %59,1 iken eğitimi olmayan kadınlarda % 34,2 bulunmuştur. Kadınların eşlerinin eğitim düzeyinin yüksekliği de yeterli doğum öncesi bakım almayı artırmıştır.

Ülkemizde son yıllarda giderek daha fazla vurgulandığı ve sağlık alanında yapılan pek çok araştırmada ortaya konduğu gibi; kadının statüsü genel sağlık konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını ve hizmetlerden yararlanmasını etkileyen önemli bir faktördür (3). Nitekim yeterli doğum öncesi bakım alma oranı, çalışan kadınlarda % 93,9, resmi nikahı olanlarda ise % 63,7 olarak saptanmıştır. Bu nedenle doğum öncesi bakım hizmetlerinde kadın ve bebeğin sağlığının korunmasında sosyal boyutun göz ardı edilmemesi gerekir.

Araştırma grubundaki 16 kadın hiç doğum öncesi bakım almamıştır. Bu kadınların % 56,3'ünün kırsal alanda yaşadığı, % 25'inin adolesan yaş grubunda olduğu, % 37,5'inin eğitimi olmadığı, %6 2,5'inin düşük gelire sahip olduğu, % 25'inin resmi nikahı olmadığı bulunmuştur. Bu kadınların yarısının yeşil kartı olduğu, yarısının da sağlık güvencesinin olmadığı bulunmuştur. Doğum öncesi bakım almayan kadınlara bakım almama nedenleri sorulduğunda; üçte biri maddi olanaksızlıktan, üçte biri hem maddi olanaksızlıktan hem de sağlık kuruluşundan yararlanmada güçlük olduğundan, diğerleri ise doğum öncesi bakım almayı gerekli bulmadığından hizmet almadıklarını ifade etmişlerdir. Ülke genelinde kadınların % 63'ünün ihtiyaç duymama, % 16'sının maddi olanaksızlıklar nedeniyle bakım almadıkları saptanmıştır (3). Erbaydar'ın çalışmasında şikayetin olmaması ve maddi olanaksızlıklar, yararlanmama nedeni olarak belirtilmiştir (14). Bir başka çalışmada yararlanmama en önemli nedenler sağlık kuruluşlarının uzaklığı ve sağlık elemanlarının ilgisizliği olarak gösterilmiştir (24).

Bu çalışmada TNSA kriterine göre lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde; yerleşim yeri, kadının eğitimi, eşin eğitimi, aile tipi, sosyal güvence ve gebeliğin istenme durumu yeterli doğum öncesi bakım almada önemli belirleyici iken, yaş grupları, kadının çalışma durumu, akraba evliliği, resmi nikah, ailenin gelir durumu ve doğum sırası yeterli doğum öncesi bakım

almada belirleyici olmamaktadır (Tablo 2). Ülkeyi temsil eden TNSA2008'de, kadının yaşadığı bölge, kadının eğitimi, eşin eğitimi, sosyal güvence, yaş grupları, doğum sırası ve resmi nikah yeterli doğum öncesi bakım almada önemli belirleyiciler olarak bulunmuştur (3).

Çalışmada; kentsel alanda yaşayanlar kıra göre 2, lise ve üzeri eğitim alanlar eğitim almayanlara göre 3,5, eşi lise ve üzeri eğitim alanlar eğitim almayanlara göre 3,3, çekirdek aileler geniş ailelere göre 1,5, sosyal güvencesi olanlar olmayanlara göre 1,8 ve gebeliği isteyenler, istemeyenlere göre 3,5 kat daha fazla yeterli doğum öncesi bakım almışlardır. TNSA 1998 ileri analiz sonuçlarında ise, yerleşim yeri belirleyici olmazken bölgeler etkili bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızdan farklı olarak gebeliği isteme durumu etkili olmazken, kadının yaşı, doğum sırası ve resmi nikahlı olması yeterli doğum öncesi bakım almada etkili bulunmuştur. Çelik'in 1993 TNSA sonuçlarını kullanarak yaptığı lojistik regresyon analiz çalışmasında, bölge, kadının eğitimi, doğum sırası, sosyal güvence, doğum öncesi bakım hizmeti kullanmayı etkileyen faktörler olarak doğum öncesi bakım hizmeti kullanmayı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (25) .

Araştırmanın en önemli kısıtlılığı verilerin eski bir tarihe dayalı olmasıdır. Çalışmanın bir tıpta uzmanlık tezinden türetilmiş olması nedeniyle üzerinde çok fazla değişiklik ve güncelleme yapılmamıştır. Bir diğer kısıtlılık verilerin anketle toplanması olup hafıza faktörleri sonuçlara etki etmiş olabilir. Zaman ve kaynak sıkıntısı nedeniyle tüm evrene ulaşılamamış olup çalışma belirlenen örneklem üzerinde yürütülmüştür.

Çalışmamız 2000 yıllarının başlarında yapılmış olması nedeniyle bu dönemdeki DÖB hizmetlerinin bir fotoğrafı niteliğindedir. Çalışmanın yapıldığı tarihten bugüne DÖB hizmetleri açısından ülkemizde önemli ilerlemeler olmuştur. 5 yılda bir yapılan TNSA 2003'de 4 ve üzeri DÖB alma oranı % 53,9, 2008'de bu oran % 73,7'ye, 2013 TNSA verilerine göre ise bu oran % 88,9'a yükselmiştir (26-28). Sonuç olarak DÖB hizmetlerinin kullanımında kadının statüsünün geçmişte oldukça önemli olduğu, yıllar içinde de kadınların sosyal gelişmişlik durumunun bu konuda hala belirleyici olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bulut A. Doğum Öncesi Bakım. İn: Neyzi O (Ed). Anne ve Çocuk Sağlığında Öncelikler. (2.Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri 1994, ss 7-36.
2. Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 1998. Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye.
3. Hacettepe Üniversitesi, TAP Vakfı ve UNFPA. Türkiye'de Ana Sağlığı, Aile Planlaması Hizmetleri ve İsteyerek Düşükler. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-1998 İleri Analiz Sonuçları. Ankara 2002, ss 183-241.
4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri 2001, ss 17-9.
5. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planla-

- ması Genel Müdürlüğü. Aile Planlaması Temel Bilgiler. İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı, İstanbul 1997, ss 5-15.
6. Taylor CM, Pernoll ML. Normal Pregnancy & Prenatal Care. In: Pernoll ML (Ed). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment (7th. ed). Appleton & Lange, California 1991, pp 179-197.
 7. Kochenour NK. Normal Gebelik ve Prenatal Bakım. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds). Danforth Obstetrik ve Jinekoloji (7. Baskı). (Çev Ed: Erez SE). J.B. Lippincott Company & Yüce Yayımları A.Ş. İstanbul 1997, ss 67-104.
 8. Kotelchuck M. An evaluation of the Kessner adequacy of prenatal care index and a proposed adequacy of prenatal care utilization index. *Ani J Public Health* 1994; 84: 1414-19.
 9. Alexander GR, Kotelchuck M. Quantifying the adequacy of prenatal care: A comparison of indices. *Public Health Rep* 1996; 111: 408-18.
 10. T.C. Sağlık Bakanlığı Kayseri Sağlık Müdürlüğü. Kayseri İstatistik Yıllığı 2001, ss 6-85.
 11. Özdamar K. Modern Bilimsel Araştırma Yöntemleri. Kaan Kitabevi, Eskişehir 2003, ss 109-13.
 12. Tunçbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2001; 43: 277-9.
 13. UNICEF: Dünya Çocuklarının Durumu. 2004, ss 130-36.
 14. Erbaydar T. Utilization of prenatal care in poorer and wealthier urban neighbourhoods in Turkey. *Eur J Public Health* 2003; 13: 320-6.
 15. Naçar M, Öztürk A, Öztürk Y. Doğum sonrası dönemde verilen aile planlaması eğitiminin yöntem kullanmaya etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2003; 25: 122-30.
 16. Boz D G, Öztürk Y. Sivas Doğumevi hastanesinde doğum yapan kadınların doğum öncesi bakım ve doğuma ilişkin bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2003; 12: 62-8.
 17. Yıldırım A, Maral I. The status of antenatal care attendance of women living in a semi-urban and a urban area in Ankara. *International Public Health Congress "Health 21 In Action" Abstract book* İstanbul, Turkey 2000, p 28.
 18. Kaya F G. Çanakkale Devlet hastanesine doğum yapmak için başvuran kadınların antenatal bakım alma durumlarının incelenmesi. *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik programı, Yüksek Lisans Tezi* İzmir 1999, ss 61-5.
 19. Etiler N, Aktekin M R, Çapar H. Antalya kent merkezindeki bir sağlık ocağı bölgesinde doğum öncesi bakım hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum* 2000; 10: 41-5.
 20. Bozkurt Aİ, Şahinöz S, Özçırpıcı B, Özgür S. Gaziantep'te sağlık ocaklarına herhangi bir nedenle başvuran 15-49 yaş evli kadınların doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakım alma durumunun ve etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2001; 23: 59-7.
 21. Çiçeklioğlu M, Türk M. Bornova sağlık grup başkanlığı bölgesinde gebelere verilen doğum öncesi bakım yeterliliği ve sürekliliğinin değerlendirilmesi. 8. Ulusal Plak Sağlığı Kongre Kitabı Diyarbakır 2002, s 484.
 22. Şahinöz S, Şahinöz T, Eker H.H, Ceyhan O. Gebelohusa izleme kartlarından yararlanılarak gebe ve lohusa izlemlerinin değerlendirilmesi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 1998; 7: 44-50.
 23. Çetinkaya F, Naçar M, Aslan A, Öztürk Y. Kayseri'de ebelerin gebe ve bebek izlemlerinin etkinliği. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2004; 8: 14-9.
 24. Güler K, Çoşkun A, Ekizler H, Karanisoğlu H, Tekin N. Prenatal bakımı etkileyen faktörlerle ilgili epidemiyolojik bir çalışma. *Hemşirelik Bülteni* 1988; 12: 58-63.
 25. Çelik Y, Hotchkiss R D. The socio-economic determinants of maternal health care utilization in Turkey. *Social Science & Medicine* 2000; 12: 1797-806.
 26. Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye.
 27. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, 2009, Ankara, Türkiye.
 28. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Sağlık Bakanlığı ve TÜBİTAK, 2014, Ankara, Türkiye.

Eosinophilic Gastroenteritis: An Unusual Cause of Ascites in an Adolescent Patient

Eozinofilik Gastroenterit: Adölesan Bir Hastada Nadir Görülen Bir Assit Nedeni

Fuat BAŞTÜRK¹, Can ACIPAYAM², Mehmet Yaşar ÖZKARS³, Murat İSPIROĞLU⁴, Ülkü KAZANCI⁵, Osman Nuri ÖZEN¹, Salim EKİCİ¹

¹ MD. Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, KAHRAMANMARAŞ

² Asc. Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, KAHRAMANMARAŞ

³ Asc. Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology, KAHRAMANMARAŞ

⁴ Ass. Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, KAHRAMANMARAŞ

⁵ Ass. Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of Pathology, KAHRAMANMARAŞ

Abstract

Eosinophilic gastroenteritis (EGE) is a rare disorder and eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract is characteristic for it. Eosinophilic ascites may be seen in lymphoma, eosinophilic gastroenteritis, peritoneal dialysis, and parasitic infections too. Rarest type is the serosal type characterized by primary serosal disease, peripheral eosinophilia and eosinophilic ascites. Here we report a case of serosal EGE. We have discussed clinical cornerstones for diagnosis and response to treatment.

A male patient age of 16 presented to the clinic with complaints of self-limiting diarrhea which stop within three weeks and abdominal distension. In physical examination tachypnea, orthopnea and marked abdominal distension were seen. In laboratory tests significant eosinophilia in blood and abdominal fluid were seen. Therapy with corticosteroids resulted in resolution of both the gastrointestinal symptoms and the ascites without hesitation. He had not any complaint during four months follow-up; ascites regressed and examination was normal.

EGE is a rare disorder and it should be flashed in patients who presented with unexplained ascites. Since diagnosis of EGE is a diagnosis of exclusion and, apart from malignancies, there are many other secondary causes of eosinophilic intestinal infiltration that must be excluded.

Key Words: Eosinophilic gastroenteritis, ascites, corticosteroids, adolescent patient

Öz

Eozinofilik Gastroenterit (EGE) gastrointestinal sistemin infiltrasyonu ile karakterize nadir bir bozukluktur. Eozinofilik asit ise lenfoma, EGE, periton diyalizi ve paraziter enfeksiyonlarla birliktelik gösterebilir. Serozal tip en nadir tip olup, primer seroza hastalığı, eozinofilik asit ve periferik eozinofili ile karakterizedir. Biz burada, tipik tanısal özellikleri ve tedavi cevabı ile birlikte bir serozal tip EGE vakasını sunduk.

On altı yaşında erkek hasta kliniğe karında şişlik ve üç hafta önce başlayıp kendi kendine gerileyen ishal şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenede ortopne, takipne ve belirgin abdominal distansiyon görüldü. Laboratuvar testlerinde belirgin periferik eozinofili ve abdominal sıvıda eozinofil sayısında artış saptandı. Hastaya toplamda altı hafta boyunca steroid tedavisi verildi ve sonuçta gastrointestinal semptomların ve asitin tamamen geçtiği görüldü.

Eozinofilik gastroenterit nadir bir bozukluk olmakla birlikte açıklanamayan asit varlığında akılda tutulmalıdır. Eozinofilik gastroenterit, özellikle primer malinitelerde bir dışlama tanısı olmakla birlikte, intestinal infiltrasyona sebep olan birçok sekonder neden de bulunmakta ve tanı için bunların da dışlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik gastroenterit, asit, kortikosteroidler, adolesan hasta

INTRODUCTION

Eosinophilic ascites is an uncommon trouble and may be seen in eosinophilic gastroenteritis, lymphoma, peritoneal dialysis and parasitic infections. Eosinophilic ascites is likely the most atypical presentation of eosinophilic gastroenteritis (EGE) and is usually seen in the serosal type of EGE. EGE is also a rare disorder which has specific findings like blood and tissue eosinophilia, in the absence of known causes. It presents with non-specific symptoms like diarrhea, nausea and abdominal pain. Rarest type is the serosal type characterized by

primary serosal disease, peripheral eosinophilia and eosinophilic ascites (1-3).

We document a case of EGE with hallmarks of the serosal type, presented with ascites.

CASE REPORT

A male patient age of 16 presented to the clinic with complaints of self-limiting diarrhea which

İletişim: Dr. Can Acipayam, KSÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.473345

Tel : 0 344 3003765

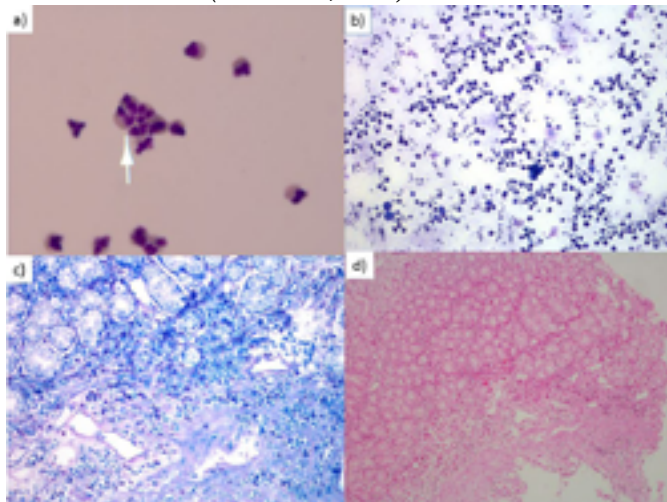
E-Posta : cacipayam@hotmail.com

Geliş Tarihi : 22.10.2018

Kabul Tarihi : 24.12.2018

stop within three weeks and abdominal distension. There isn't any allergy or inflammatory bowel disease symptom that could be associated with eosinophilic intestinal infiltration or ascites in his past medical and family history. Physical examination major findings were tachypnea, orthopnea and massive distention in the abdomen. Pallor, jaundice or peripheral edema evidences were not seen. Abdominal ultrasonography proved massive ascites, and liver or renal disease's signs or portal hypertension were not seen. Contrast-enhanced abdominal computed tomography supported the presence of free peritoneal fluid. Laboratory examination showed eosinophilic leukocytosis in peripheral blood with 60% eosinophils (total leukocyte count 16680 cells/mm³). Liver function tests were within normal values. In stool examination there were no evidence for ova, bacteria and parasites. IgE levels, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were normal. Paracentesis material was evaluated with direct microscopy and eosinophilia was seen. A PPD test was made for exposure of tuberculosis bacillus and its result was negative. Adenosine De Aminase result was also negative. Cultures from the fluid made for possible pathogens also evaluated as negative. Salmonella and Brucella examinations seen as negative. Echocardiographic findings were normal. Diagnostic paracentesis material was moderately cellular, 70% eosinophils was seen and negative for malignant cells. It was also sterile (Figure 1). Upper endoscopy demonstrated mild hiatal hernia, diffuse pangastritis, bulbitis and eosinophilic gastritis (Figure 2). Bone marrow aspiration and biopsy showed normocellularity with a marked increase in mature eosinophils without blasts.

Figure 1: a) Diagnostic paracentesis demonstrates ascitic fluid rich in eosinophils (May Grunwald Giemsa, x100). b) Eosinophils were remarkably increased in the ascites (Giemsa, x 200). c) Eosinophilic cells in the ascites fluid of the patient (Giemsa, x 200). d) Endoscopic biopsy of gastric mucosa demonstrated eosinophilic infiltration with inflammatory cells in the lamina propria and submucosa (H&E stain, x100).



For possibility of peritonitis, antibiotherapy of ceftriaxone and metronidazole has begun.

After the following two days from diagnostic paracentesis patient complain about tachypnea and

orthopnea again. Another paracentesis was made for the patient's clinical state and about 2 L fluid was drained off. After that his complaints was regressed.

The findings confirmed a diagnosis of serosal EGE. The patient was treated with IV prednisone 40 mg daily with rapid symptomatic improvement and normalization of the eosinophilia within a 5 day after initiation of steroid therapy. In last complete blood count evaluation of patient shows 0,1% eosinophils. It was confirmed with the direct microscopy. At the 8. day of steroid therapy, prednisone dose decreased to 30 mg daily. Steroid treatment to be completed in six weeks in total was applied to the patient. The patient responded very well to this therapy and was therefore discharged. Four months later, a follow-up ultrasound of the abdomen demonstrated virtually complete resolution of his intra-abdominal fluid. He gave up the treatment and is doing well at the time this letter was composed.

DISCUSSION

We reported a case of eosinophilic gastroenteritis that presented with ascites, after took the consent of patient for publication. Eosinophilic gastroenteritis is an uncommon disease. Although its rarity, it has been reported in pediatric patients of all ages. It may occur in both sexes but males are affected a little bit higher frequency. Eosinophilic gastroenteritis' (EGE) origin is unknown. In its etiology food allergy and immunological abnormalities have been speculated. The diagnosis of EGE is difficult due to its various form of clinical presentations, and it requires a high index of clinical suspicion. EGE should be included in differential diagnosis in patients with peripheral eosinophilia, present with gastrointestinal symptoms, because eosinophilia is observed at peripheral blood in 30% to 80% of the cases. Three layers of gastrointestinal tract may be affected concurrently. Mucosal disorder usually presents with protein-losing enteropathy, mucosal bleeding, and/or malabsorption. The serosal type mostly presents with eosinophilic ascites and peritonitis (1, 4, 5).

The incidence of the predominant serosal type was the lowest. Our case was admitted with abdominal swelling, and ascites was detected in physical examination and abdominal ultrasonography. When ascites is sampled in patients with eosinophilic gastroenteritis, a fluid content of exudative form with considerably high eosinophil count is usually present. The diagnosis of serosal type EGE is still difficult. Because it is uncommonly seen and has non-specific clinical features to evoke this disorder. Clinical features mostly seen in serosal type EGE include abdominal distension (38.1%), diarrhea (52.3%), nausea and vomiting (57.1%) and abdominal pain (90.4%). In the diagnostic assesment of patients with abdominal pain, ascites and peripheral hypereosinophilia, the physician should effort a high index of clinical suspicion. The hallmark of diagnosis of serosal EGE is approvement of peripheral eosinophilia and eosinophil rich ascitic fluid on diagnostic paracentesis (5).

Parasitic infections (Toxocara Canis, Strongyloides Stercoralis), tuberculosis, peritoneal dialysis, hydatid

cyst rupture, chronic pancreatitis, hypereosinophilic syndrome, bacterial peritone infections, malignancies (ovarian cancer, Hodgkin lymphoma, peritoneal carcinomatosis), Churg-Strauss Disease and inflammatory bowel disease like Crohn's disease should be kept in mind for differential diagnosis (3, 6-8). In our case we evaluated patient for malignancy, allergic diseases, parasitic infections, collagen tissue disorders and tuberculosis and neither of them has been detected.

Systemic corticosteroids are the cornerstone of therapy and fix symptoms and endoscopic lesions dramatically in the majority of patients. In most serosal type of EGE patients, rapid steroid response is probable. Generally, a prednisone maintenance dose is needed to keep patient's symptoms well in hand. When a divided dose of prednisone was given to patients in 20-40 mg daily, it is highly effective for symptomatic remission in 80% of patients within a week. Eosinophil counts returns to normal within two weeks after beginning of therapy (3, 6-8). Other treatment choices like leukotriene receptor antagonists, antihistamines, anti-interleukin, immunosuppressants or cell inhibitors may also be considered instead of steroids (8). Enteric coated capsules of budesonide and sodium cromoglicate which is a mast cell membrane stabilizer, have been also used successfully for some atopic EGE cases (2-4). In our case we started the steroid therapy dosage 40 mg/day and peripheral eosinophilia and ascites resolved dramatically in eight days.

In conclusion, EGE is a heterogeneous condition with several type presentations; therefore high index of suspicion is necessary for diagnosis. Eosinophilic Ascites is a rare presentation of EGE and should be kept in mind when assessing a young patient with stubborn gastrointestinal symptoms, eosinophilia and ascites in the absence of liver disease. Endoscopic examination of gastrointestinal tract is a main way which may carry the physician to the diagnosis and should be performed in suspicion of EGE. Existence of ascitic fluid eosinophilia and a noticeable answer to steroid therapy in terms of absence of any malignancy, confirm the diagnosis of EGE and Eosinophilic Ascites, as was observed in our patient.

Conflict of Interest

Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Taş A, Çelik H. An unusual cause of ascites in a young patient. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 79-80.
2. Hepburn IS, Sridhar S, Schade RR. Eosinophilic ascites, an unusual presentation of eosinophilic gastroenteritis: A case report and review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010; 1: 166-70.
3. Agrawal S, Vohra S, Rawat S, Kashyap V. Eosinophilic ascites: A diagnostic and therapeutic challenge. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8: 656-9.
4. Miyamoto T, Shibata T, Matsuura S, Kagesawa M, Ishizawa Y, Tamiya K. Eosinophilic gastroenteritis with ileus and ascites. *Intern Med* 1996; 35: 779-82.
5. Caglar E, Sezgin Caglar A, Gokturk S, Dobrucali A. A Case of Eosinophilic Gastroenteritis with Ascites. *Case Rep Med* 2015; 2015: 971607.
6. Saraiva N, Filipe C, Simão A, Carvalho A. A 22-year-old male patient with ascites. *BMJ Case Rep* 2015; 2015.
7. Sun HL, Lue KH. Eosinophilic gastroenteritis in children-report of one case. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001; 19: 221-3.
8. Cuko L, Bilaj F, Bega B, Barbullushi A, Resuli B. Eosinophilic ascites, as a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis. *Hippokratia* 2014; 18: 275-7.

Nadir karşılaşılan sık karıştırılan bir tümör: Lenfanjiyoma Sirkumskriptum (Yüzeyel Lenfatik Malformasyon)

A Rarely Encountered, Frequently Misleading Tumor: Lymphangioma Circumscriptum (Superficial Lymphatic Malformation)

Alper URAL¹, Fatma BİLGİN¹, Abdülkadir Yasir BAHAR², Mehmet BEKERECİOĞLU³

¹Dr. Öğr. Üy. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

²Dr. Öğr. Üy. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

³Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Lenfanjiyoma Sirkumskriptum yüzeyel lokalize bir lenfanjiom varyantıdır. Karakteristik klinik prezentasyonu kümelenmiş vezikül yada papüloveziküller şeklindedir. Çoğu lenfanjiyomlar konjenital gelişmesine rağmen erişkin yaşlarda da görülebilmektedir. Bu yazıda kliniğimizde tedavi ettiğimiz sağ aksiller bölgede ve meme başında nüks etmiş bir lenfanjioma sirkumskriptum olgusu sunulmuştur. Lenfanjiyoma sirkumskriptum hastalığının tekrarlama ve ikincil malignite gelişebilmesi nedeniyle doğru tanı ve tedavi çok önemlidir. Çeşitli tedavi seçenekleri olmasına karşın özellikle rekürren vakalar için cerrahi eksizyon altın standart olup hastaların takibe alınması elzemdir.

Anahtar Kelimeler: Lenfanjiyoma sirkumskriptum, lenfatik malformasyon, vasküler tümörler

Abstract

Lymphangioma Circumscriptum is a superficially localized variant of lymphangioma. The characteristic clinical presentation is a grouping of vesicles or papulovesicles. Though most lymphangiomas develop congenitally, the lymphangioma circumscriptum subtype is known to present also in adults. We report a case of recurrent lymphangioma circumscriptum on the right axillary and periareolar area treated in our clinics. Accurate diagnosis and treatment is crucial in cases of lymphangioma circumscriptive because of the possibility of recurrence of this disease and the possibility of developing malignancy secondarily. Besides the various treatment modalities, surgical excision is the gold standard especially for recurrent cases and the patients need to be followed-up.

Keywords: lymphangioma circumscriptum, lymphatic malformation, vascular tumors

GİRİŞ

Lenfanjiyomalar lenf bulunduran vasküler yapıların genişlemesi sonucu oluşan lenfatik sistemin tümör benzeri oluşumlarıdır. Lenfanjiyoma sirkumskriptum, yüzeysel lokalize bir lenfanjiom varyantıdır. Karakteristik kliniği proksimal ekstremite veya ekstremite ve kuşak bölgelerinde kurbağa yumurtaları gibi çoklu vezikül veya papüloveziküller şeklindedir. Çoğu lenfanjiyoma konjenital gelişmesine rağmen, lenfanjiyoma sirkumskriptum alt tipi % 90'ı 2 yaş civarı olmak üzere en sık çocuklarda gözlenir (1). Lenfanjiyomların en sık tipi olan kutanöz lenfanjiyoma sirkumskriptum artık literatürde yüzeyel lenfatik malformasyon olarak tanımlanmaktadır (2). Konjenital olanları esasen neoplastik değişimle değil de lenfatik sistemin hamartomatöz bir malformasyonu sonucu geliştiği için daha ziyade lenfatik malformasyon olarak isimlendirilir. Klinikte ayırıcı tanıları olan lenfanjiyektazi, telenjiyektazi hemanjiyom, anjiyokeratom, lenfanjiosarkom, verruka, molluscum contagiosum, verrukalar, melanomlar ve epidermal nevus ile sıkça karıştırılabilmektedir (3, 4). Bu olguda diğer benign lezyonlar ile karışabilen nadir rastlanan bir hastalık olan

lenfanjiyoma sirkumskriptum olgusunu ve yönetimini sunmayı hedefledik.

OLGU SUNUMU

12 yaşında erkek çocuk hasta sağ meme areola cilt sınırında ve aksiller bölgesinde değişken boyutlardaki ve çok sayıdaki veziküler görünümlü lezyonları ile kliniğimize ailesi tarafından getirildi (Resim 1). Hastanın 6 yıl önce sağ toraks anterolateral duvarında benzer görünümlü lezyonlar nedeni ile ameliyat edilmiş ve histopatoloji raporu lenfanjiyoma sirkumskriptum olarak gelmiş. Önceki ameliyatına bağlı lezyonların eksizyonu sonrası oluşan skarları gözlenebilmekteydi. Hastanın ek hastalığı veya kullandığı devamlı bir ilacı yoktu. Hastanın sağ toraks ön ve yan duvarı, aksilla ve areola çevresindeki açık pembe renkli çok sayıda papüler ve nodüler yapılarda bazıları lobüle yapılı ve bitişik olan sert kıvamlı lezyonları mevcuttu. Toplamda 25 adet lezyon 19 spesmen şeklinde her lezyon 1 mm güvenlik sınırı ile ve tabanındaki adipoz dokuya kadar olmak üzere total olarak rezeke edildi. Ameliyat sonrasında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı. Klinik olarak muayenesinde çoğu

İletişim: Dr. Alper Ural, KSÜ Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.455818

Tel : 0 539 6679506

E-Posta : alperural@ksu.edu.tr

Geliş Tarihi : 31.08.2018

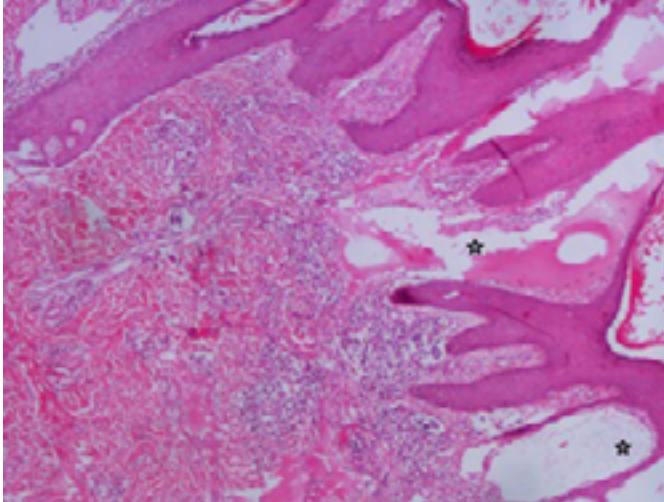
Kabul Tarihi : 16.01.2019

lezyonun görüntüsü seroz veya serohemorajik içerikli veziküller içeren düzensiz plaklar veya veziküller şeklinde idi. Histopatolojik değerlendirme sonucunda lenfanjioma circumsriptum ile uyumlu geldi. Hematoksilen-eozin boyamada 4x büyütmede alınan görüntülerde retiküler ve papiller dermiste ince duvarlı lenfatik damarlar net olarak seçilmektedir (Resim 2).

Resim 1. Aksiller bölge ve meme lateralinde çok sayıda veziküler görünümlü lezyonlar .



Resim 2. Hematoksilen-eozin boyamada 4x büyütmede alınan görüntülerde retiküler ve papiller dermiste genişlemiş ince duvarlı lenfatik damarlar



Postoperatif dönemde hastanın 1.yılında kontrollerinde geç döneme ait bir komplikasyon ve yeni lezyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Lenfanjiyomlar hamartomatoz, konjenital malformasyonlardır. Embriyolojik olarak türetilen lenfatik sistemin venöz sistemden gelişen tomurcuklar şeklinde oluşur. Histolojik olarak, başlıca üç tip lenfanjiyoma vardır. Bunlar lenfatik kanalların büyüklüğüne bağlı olarak: kistik (makrokistik), kılcal (süper mikrokistik) ve kavernoöz (mikrokistik) lenfanjiyomlardır (5).

Dermoskopi doğru öntanı koymakta çoğu zaman yardımcı olabilmektedir. Dermoskopisinde lenfanjiyoma

sirkumskriptum'da laküner ve vasküler yapılar en sık karşılaşılan bulgular iken hipopiyon işareti, sarı veya beyaz laküner ise en karakteristik bulgulardır. Lenfanjiyoma sirkumskriptumun pembemsi renk göstermesi dilate lenfatik kanallarda eritrositlerin mevcudiyeti sebebiyledir. Çoklu laküner ve vasküler yapılar lenfanjiomda olduğu gibi, hemanjiyomlarda da soliter anjiokeratomlarda da bulunur. Laküner veya vasküler yapıların kırmızı veya tromboze yapıda olması ise daha çok hemanjiom lehinedir. Soliter anjiokeratomlarla ilişkili patern ise daha ziyade koyu renkli laküner ve beyazımsı peçeli görünümüdür (6, 7).

Yüzeysel lenfatik malformasyonların tanısında her ne kadar dermoskopi önemli bir rol oynasa da, tedavisinde cerrahi eksizyon ve sonrasında histopatolojik inceleme altın standart olarak kalmaktadır (8). Cerrahi eksizyon kesin tedavi sağlayan yöntemdir ancak bazen lezyonun yeri veya büyüklüğüne bağlı olarak cerrahi morbidite yüksek olabilir, hastaya ait mortalite riskleri olabilir veya hasta uygun olmayabilir (9). Tedavi edilecek bölgelerin zorlayıcı olması ya da hastanın cerrahiye uygun olmaması durumlarında literatürde sıkça kombinasyonlar şeklinde ya da izole olarak palyatif tedavi yöntemleri de bildirilmiştir. Bunlar arasında sklerozan madde enjeksiyonu, radyofrekans ablasyonu, topikal imiçimod, elektrokoter, nonablatif lazer, karbondioksit (CO₂) lazer ve Argon lazer ablasyonu yer alır (10).

Lenfanjiyoma sirkumskriptum vakalarında doğru tanı koymak ve tedavi etmek bu hastalığın rekürrens ihtimalinin bulunması ve ikincil olarak sonrasında malignite gelişebilme potansiyeli olması sebebiyle çok önemlidir.

Niitsuma ve arkadaşları çalışmalarında tamamen cerrahi olarak rezeke edilen lenfanjiyoma sirkumskriptum vakalarının % 11 kadar rekürrens riskinin olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim olgumuzda da hasta daha önce aynı sebeple opere edilmiş ve ameliyat sonrası altıncı yılında rekürrens ile tarafımıza başvurmuştur. Daha önemlisi bu lezyonların radyoterapiyi takiben sekonder olarak lenfanjiosarkom ve skuamöz hücreli kanser gelişen vakalar da literatürde bildirilmiştir (12, 13). Shim ve arkadaşları uyluk bölgesindeki geniş bir lenfanjioma circumsriptum zemininde malign papiller vasküler anjiyoendotelyoma geliştiğini bildirmişlerdir (14).

Hazar ve arkadaşları aksilla bölgesindeki lenfanjiyoma sirkumskriptum olgusunda omuzda ağrı yarattığını bildirmişlerdir (15). Bildirdikleri olgudaki ağrı tek ve büyük bir kitlenin nörovasküler yapıları tutması veya bası yapması sebebiyle olabilir. Bizim olgumuzda ise lezyonların muhtemelen yaygın ve daha yüzeysel tutulum göstermesi nedeniyle ağrı gözlenmemiştir.

Olguda daha önce de bu tanı sebebiyle de ameliyat geçirmiş olduğu ve bazı lezyonların rekürrens kabul edilmesi itibarıyla uygun tedavi seçeneği olarak cerrahi ile tam rezeksiyon uyguladık ve hastayı takibimize aldık. Hastanın uzun dönemde rekürrens ve diğer komplikasyon olasılıkları en aza indirgenmesi hedeflenerek bütün lezyonları total olarak cerrahi eksizyon ile tedavi edildi.

Sonuç olarak bu rekürrens olmuş vaka ve literatürde bildirilmiş diğer komplike olmuş vakalar da göz önünde bulundurulduğunda; cilt renginde sert

nodül, vezikül gibi lezyonların doğru tanısını koyarken ve tedavisini planlarken ayırıcı tanılarda lenfanjioma circumscriptumun (yüzeyel lenfatik malformasyon) da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır ve bir defa bu tanı konulmuş ise hastalar için tercihen en uygun tedavi olarak cerrahi rezeksiyon yapılmalı ve hastalar uzun dönem takibe alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alqahtani A, Nguyen LT, Flageole H, Shaw K, Laberge JM. 5 years' experience with lymphangiomas in children. *Journal of Pediatric Surgery* 1999; 34: 1164-8.
2. James WD, Burger T, Elston D. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Saunders Elsevier: United Kingdom; 2011. p.579-82
3. Kim JH, Nam TS, Kim SH. Solitary angiokeratoma developed in one area of lymphangioma circumscriptum. *J Korean Med Sci*. 1988; 3: 169-7
4. Terushkin V, Marmon S, Fischer M, Patel RR, Sanchez MR. Verrucous lymphangioma circumscriptum. *Dermatol Online J* 2012; 18: 9
5. Jha AK, Lallas A, Sonthalia S. Dermoscopy of cutaneous lymphangioma circumscriptum. *Dermatol Pract Concept*. 2017; 7: 37-8
6. Zaballos P, Daufi C, Puig S, Argenziano G, Moreno-Ramirez D, Cabo H, et al. Dermoscopy of solitary angiokeratomas: a morphological study. *Arch Dermatol*. 2007;143: 318-25.
7. Moscarella E, Zalaudek I, Buccini P, Cota C, Caticala C, Argenziano G. Dermoscopy and confocal microscopy of thrombosed hemangiomas. *Arch Dermatol* 2012; 148: 410.
8. Patel GA, Schwartz RA. Cutaneous lymphangioma circumscriptum: frog spawn on the skin. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 1290-5
9. Weigand S, Eivazi B, Zimmerman AP et al. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *HeadNeck* 2010; 33: 1649-55
10. Shumaker PR, Dela Rosa KM, Krakowski AC. Treatment of lymphangioma circumscriptum using fractional carbon dioxide laser ablation. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 584-6.
11. Niitsuma K, Hatoko M, Tada H, Tanaka A, Yurugi S, Iioka H. Recurrence of cutaneous lymphangioma after surgical resection: Its features and manner. *European Journal of Plastic Surgery*, 2005; 27: 367-70.
12. King DT, Duffy DM, Hirose FM, Gurevitch AW. Lymphangiosarcoma arising from lymphangioma circumscriptum. *JAMA Dermatology* 1979; 115: 969-72.
13. Wilson GR, Cox NH, McLean NR, Scott D. Squamous cell carcinoma arising within congenital lymphangioma circumscriptum. *British Journal of Dermatology* 1993; 129: 337-9.
14. Shim H, Hecker MS, Phelps RG. Malignant vascular papillary angioendothelioma (Dabska's tumour) arising in a lymphangioma circumscriptum: report of a case. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 513.
15. Hazar A, Aydin MS, Kocarslan A, Kürkçüoğlu İC, Göz M. Axillary Lymphangioma in Adult Patient. *Selcuk Med J* 2014; 30: 188-9

Nadir Yerleşimli Geniş Hacimli Keratokistik Odontojenik Tümör

Rare Located Wide Volume Keratocystic Odontogenic Tumor

Fatma BİLGEN¹, Alper URAL¹, Mehmet BEKERECİOĞLU²

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

² Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Öz

KCOT (Keratistik Odontojenik tümör) tüm çene kistlerinin % 7,8'ini oluşturmaktadır ve mandibulada daha sık gözlenmektedir. Genellikle bulgu vermeden ilerler. Ancak enfeksiyona sekonder ağrı ve şişlik ortaya çıkabilir. Maksilla yerleşimli KCOT, % 30 oranında oral mukoza ekspansiyonu ile karşımıza çıkar. Çalışmada, nadir bir olgu olarak, sağ yanakta şişlik dışında şikayeti olmayan, tüm maksiller sinüsü kaplamış v emaksillar sinüs anterior duvarını erode etmiş, keratokistik odontojenik tumor ve tedavi yaklaşımımız sunulmaktadır. 37 yaşında erkek hasta yaklaşık 6 aydır sağ malar bölgede 3x3 cm. lik şişlik ve intraoral ekspansiyon nedeniyle opere edildi. Çıkarılan kist duvarı ile histopatolojik incelemeye gönderildi ve sonuç odontojenik keratokist olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, keratokistik odontojenik tümörler, maksiller sinüs içerisinde, bir diş ile birlikte veya diş olmadan ortaya çıkabilir. Hastanın yönetiminde önemli olan, uygun tedavi yönteminin seçimi ve nüks oranı yüksekliği konusunda doğru bilgilendirme ve takiptir.

Anahtar Kelimeler: Maksilla, keratokist, tedavi

Abstract

KCOT (Keratocystic Odontogenic Tumor) accounts for 7.8% of all jaw cysts and is more common in the mandible. Usually progresses without finding. However, pain and swelling secondary to infection may occur. Maxillary KCOT presents with 30% oral mucosal expansion. In this study, we present a rare case of keratocystic odontogenic tumor and its treatment approach that covered the maxillary sinus and eroded the anterior wall of the maxillary sinus. A 37-year-old male patient had a history of 3x3 cm in the right malar region for approximately 6 months. swelling and intraoral expansion. The removed cyst was sent for histopathological examination with its wall and the result was determined as odontogenic keratocyst.

As a result, keratocystic odontogenic tumors may occur in the maxillary sinus with or without a tooth. The most important information in the management of the patient is the correct information and follow-up on the choice of appropriate treatment method and the high recurrence rate.

Key Words: Hamartoma, spleen, mass, splenoma

GİRİŞ

Odontojenik keratokistlerin, dental lamina kalıntılarında veya diş formasyonu oluşmadan önce mine organı gibi primordial dokulardan köken aldığı düşünülmektedir (1).

İlk olarak 1872 yılında Mikulicz tarafından tespit edilmiş, 1956 yılında Philipsan tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Keratistik odontojenik tümör (KCOT)" olarak isimlendirilmiştir. KCOT, agresif davranışlı ve nüks oranı yüksek (% 5-70) benign odontojenik bir tümör olmasına rağmen malign transformasyonu da rapor edilmiştir (1, 2).

KCOT tüm çene kistlerinin % 7,8'ini oluşturmaktadır ve mandibulada daha sık gözlenmektedir (2). Genellikle bulgu vermeden ilerler. Ancak enfeksiyona sekonder ağrı ve şişlik ortaya çıkabilir. Maksilla yerleşimli KCOT, % 30 oranında oral mukoza ekspansiyonu ile karşımıza çıkar (2, 3).

Tanı ve kistin değerlendirilmesinde en iyi yöntem Bilgisayarlı Tomografi olup, kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır (4).

Tedavisi cerrahi olup, konservatif ve agresif olmak üzere 2 tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Konservatif

tedavide küretaj ve kese ile birlikte basit enükleasyon önerilirken, agresif tedavide parsiyel ostektomi, Corney solusyonu ile kimyasal küretaj ve rezeksiyon uygulanmaktadır (4,5).

Sunulan çalışmada, nadir bir olgu olarak, sağ yanakta şişlik dışında şikayeti olmayan, tüm maksiller sinüsü kaplamış ve maksillar sinüs anterior duvarını erode etmiş, keratokistik odontojenik tumor ve tedavi yaklaşımımız sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

37 yaşında erkek hasta yaklaşık 6 aydır sağ yanakta ağrısız büyüyen şişlik şikayeti ile kliniğimize müracat etti. Muayenesinde sağ malar bölgede 3x3 cm.lik şişlik ve intraoral ekspansiyon gözlemlendi. Hastanın fizik muayenesinde ve laboratuvar sonuçlarında patoloji tespit edilmedi.

Maksillafasial BT de sağ maksiller sinüs ve cilt altı yumuşak doku protrude görünümünde olup, 31x26 mm boyutlarında iyi sınırlı hipodens lezyon tespit edildi. (Resim 1).

İletişim: Dr. Fatma Bilgen, KSÜ Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.481727

Tel : 0 344 300 38 04

E-Posta : fatmabilgen81@gmail.com

Geliş Tarihi : 12.11.2019

Kabul Tarihi : 22.03.2019



Resim 1. Hastanın preoperative görüntüsü ve tomografi görüntüsü

Hasta genel anestezi altında operasyona alındı. Caldwelluc insizyon ile girilerek maksilla ve maksiller sinüs ön duvarına ulaşıldı. Kistin maksiller sinüs anterior duvarını erode ettiği v etüm maksiler sinüsü kapladığı gözlemlendi. Kist, maksiller sinüs tabanından kürete edildi ve kistin maksiler sinüsten total enükleasyonu sağlandı. Çıkarılan kist duvarı ile histopatolojik incelemeye gönderildi ve sonuç odontojenik keratokist olarak tespit edildi. Postoperatif 6 aylık takiplerinde komplikasyon ile karşılaşmadı.

TARTIŞMA

KCOT, hızlı büyüme, yüksek rekürrens oranları ve çevre dokuları istila etme eğilimi nedeniyle en agresif odontojenik tümörlerden biridir. Scharfetter ve ark. KCOT epiteli ve bağ dokusunun farklı bölümlerinde hem yavaş hem de hızlı proliferasyon alanlar göstermişler ve invaziv büyümesini bağ dokusu duvarının aktif proliferasyonundan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Yüksek rekürrens oranını, kist duvarında artmış fibrinolitik aktiviteye, bağ dokusunda artmış mitotik aktivite ile epitelyum proliferasyonu ve arkasından residual dental laminadan yeni kist oluşumu şeklinde açıklamışlardır. Kistin kemik rezorpsiyonu yapması, osteoklast benzeri hücre aktivasyonu ve/veya biyolojik olarak aktif kollejenazlar aracılığı ile gerçekleşmektedir (1, 2, 5).

KCOT, klinik olarak asemptomatiktir. Bulgular ileri aşamada, sıklıkla diş ağrısı, şişlik ve kemik perforasyonu şeklinde ortaya çıkar (6).

KCOT yaşamın 2. ve 3. Dekatlarında en sık görülen çene tümörlerinden biridir. Erkeklerde kadınlara

oranla 2 kat fazla görülmektedir. Sunulan olgu da literatür ile uyumlu idi. Odontojenik kistler % 75,5 oranı ile çoğunlukla mandibula da gözlenirken, mandibulada da corpus yerleşimlidir. Maksilla yerleşimi KCOT'lar daha nadirdir ve yuvarlak, pürüzsüz görünümündedir. Sunulan olguda nadir bir yerleşim olarak maksiller sinüs anteriorund agörülmektedir (7,8).

Cerrahi müdahale öncesi, klinik ve radyolojik olarak keratokist teşhisinin konulması çok zordur. Keratokistten aspire edilen kist sıvısının total çözülebilir protein konsantrasyonunun diğer nonkeratinize odontojenik kistlerinkinden daha düşük olduğunun (<4.0 gr/100 ml) gösterilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Ayırıcı tanısı dentigeröz kist, kalsifiye odontojenik kist, adenomatoid odontojenik tümör, ameloblastik fibroma ve diğer nadir görülen odontojenik kistler ile yapılır. Bununla beraber santral dev hücreli granüloma, travmatik kemik kisti ve anevrizmal kemik kisti gibi radyolusent, non-odontojenik tümörler genç hastalarda ayırıcı tanıya eklenebilir (9).

KCOT, konservatif ve agresif olmak üzere 2 şekilde tedavi edilebilir. Konservatif yöntemde küretaj veya kese ile birlikte basit enükleasyon önerilirken, agresif yöntemler arasında periferik ostektomi, Cornoy's solusyonu ile kimyasal küretaj ve rezeksiyon yer almaktadır (10).

Sonuç olarak, keratokistik odontojenik tümörler, maksiler sinüs içerisinde, bir diş ile birlikte veya diş olmadan ortaya çıkabilir. Hastanın yönetiminde önemli olan, uygun tedavi yönteminin seçimi ve nüks oranı yüksekliği konusunda doğru bilgilendirme ve takiptir. Sunulan olguda maksiller sinüs kist küretaj ve enükleasyonu sonrası 6 aylık takiplerinde nüks gözlenmezken, takip süresinin 5 yıla tamamlanması gerektiği görüşü bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 500-7.
2. Al-Bodbaj MH, Al-AteyahA, Chopra R, Al-Marzoq N, Al-Qassab G. Keratocystic odontogenic tumor in the maxillary sinus: A case report. *Oral Health Care,* 2016; 1: 1-3.
3. Jafaripozve S, Allameh M, Khorasgani MA, Jafaripozve N. Keratocystodonogenic tumor in the anterior of the maxilla: A case report and literature review. *J Oral Maxillofac Radiol* 2013; 1: 90-2.
4. Mendes RA, Carvalho JF, van der Waal I. Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications for molecular oriented treatment - an overview. *Oral Oncol* 2010; 46: 19-24.
5. William TP, Connor F. Surgical management of the odontogenic keratocysts, agresive approach. *J Oral Maksillofac Surg.* 1994; 52: 964-6.
6. Bataineh AB, Rawashdeh MA, Al Qudah MA. The prevalence of inflammatory and developmental odontogenic cysts in a Jordanian population: a clinicopathologic study. *Quintessence Int* 2004; 35: 815-9.
7. Özkırış M, Gencer ZK, Saydam L. Maxillary sinus odontogenic keratocyst presenting with orbital pain and inferior rectus dysfunction. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2017; 27: 237-40.
8. Naveen F, Tippu SR, Girish K, Kalra M, Desai V. Maxillary keratocystic odontogenic tumor with calcifications: A review and case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15: 295-8.
9. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: A preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 379-83.
10. Yildirim G, Ataoglu H, Kalayci A, Özkan BT, Kucuk K, Esen A. Conservative Treatment Protocol for Keratocystic Odontogenic Tumour: a Follow-up Study of 3 Cases. *J Oral Maxillofac Res* 2010; 1:e7.

Kalvaryumda Multifokal Osteosarkom: Nadir Bir Vaka Sunumu ve Literatür Derlemesi

Multifocal Osteosarcoma in the Calvarium: A Rare Case Report and Literature Review

Neslihan KURTUL¹, Nursel YURTTUTAN², A. Yasir BAHAR³, Gökmen AKTAŞ⁴

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, KAHRAMANMARAŞ

² Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, KAHRAMANMARAŞ

³ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, KAHRAMANMARAŞ

⁴ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Kalvaryum kaynaklı osteosarkomlar oldukça nadir görülmektedir. Diğer yandan multifokal vakalar ise yok denecek kadar azdır. Bu nedenle standart tedavi yaklaşımları bilinmemektedir. Biz bu çalışmada 22 yaşında kalvaryumda multifokal osteosarkom nedeniyle cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi alan hastayı ve tedavi sonuçlarını inceledik

Abstract

Osteosarcomas originating from Calvarium are very rare. On the other hand, multifocal osteosarcoma of the skull is very rare. In this study, we investigated the patient who received radiotherapy and chemotherapy after surgery formultifocal osteosarcoma at the age of 22 years.

GİRİŞ

Osteosarkomlar pediatrik grupta en sık görülen malign kemik tümörleridir. Adolesan ve 65 yaş üzeri olmak üzere iki dönemde pik yapar. Genellikle uzun kemiklerin metafizinde görülür. Yaklaşık %6 kadarı kraniofasial kemiklerden kaynaklanır (1). Tüm osteosarkomların %2'si ise kalvaryum kaynaklıdır (2). Multifokal osteosarkomlar gençlerde daha siktir (3). Birden fazla lezyonun eş zamanlı olarak veya baskın bir lezyondan birkaç hafta sonra ortaya çıkan diğer lezyonlar şeklinde görülebilir. En sık osteoblastik osteosarkom olarak tanı alır ve çok agresif seyirlidir. Literatürde multifokal kalvaryum yerleşimli birkaç vaka bildirilmiştir. Oldukça nadir görüldüğünden standart tedavi yaklaşımı bilinmemektedir. Bu çalışmada kalvaryumda birden fazla odakta gözlenen osteosarkom olgusunun tedavi ve klinik seyrini inceledik.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık 6 ay önce sağ parietal bölgede hızla büyüyen şişlik ve baş ağrısı nedeniyle başka bir merkezde opere edilen 22 yaşında erkek hasta kalvaryumda yeniden ve çok sayıda lezyon gelişmesi üzerine hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde 6 yıldır uyuşturucu madde kullanımı vardı herhangi bir ek hastalığı yoktu. Çekilen kranial MR'da frontal 9x4 cm, temporal 7x5 cm ve parietal 4x4 cm ve 3x1,5 cm multible aynı karakterde lezyonlar görüldü (Resim 1). Hastaya frontal ve parietal lezyona total, frontale subtotal kitle eksizyonu yapıldı. Beyin dokusunda invazyonu değerlendirmek üzere örnekleme yapıldı. Patolojik incelemede yaygın osteoid matriks ve anaplastik sarkomatöz tümör hücreleri mevcuttu. Tümörde 10 büyük büyütme alanında 7 mitoz izlendi. Perinöral invazyon mevcuttu. Nekroz ve lenfovasküler invazyon izlenmedi.

Patolojik olarak beyin dokusuna invazyon yoktu (Resim 2). Bu bulgularla hastaya osteoblastik tip, yüksek gradlı osteosarkom tanısı koyuldu. Evreleme amaçlı çekilen PET-CT'de uzak metastaz bulgusuna rastlanmadı. Lokal hastalık ve şiddetli ağrı nedeniyle öncelikle radyoterapi (RT) planlandı. RT planı yapılırken çekilen MR'da sol parietal ve frontal lobda geçirilmiş operasyona sekonder değişiklikler izlendi. Sol temporalsubdural mesafeden mediale uzanım gösteren 75x17 mm boyutlarında T1A hipo T2A hiperintens paternde IVKM enjeksiyonu sonrası yoğun kontrast tutulumu gösteren ekstraaksiyel rezidü kitle lezyonu izlendi. İlk cerrahisinden yaklaşık 6 ay sonra rezidü progresse tümör ve postoperatif alanı yeterli sınırla içerecek şekilde hedef volüm oluşturuldu. Hedef volüme komşu normal beyin dokusu tolerans dozları göz önünde bulundurularak 30 fraksiyonda 6000 cGy doz tanımlandı (Resim 3). Daha sonra tümör yanıtına göre ekstraaksiyel lezyonlar için 66-70 Gy'e kadar adaptif RT düşünüldü. Ancak 6000 cGy sonrası çekilen MR'da temporal lezyonda progresyon gözlenmesi üzerine cisplatin, adriamisin kemoterapisi başlandı ve RT tamamlandı. RT bittikten yaklaşık 6 hafta sonra KT sırasında hastada akciğer metastazı gelişti. Bu süreçte kalvaryumdaki kitle boyutu stabil seyretti ancak 3 kür KT yanıtını değerlendirmek için çekilen MR progresyon şeklinde raporlandı. Yeniden cerrahi yapıldı. Rezeksiyon materyali komplet tümör nekrozu, grade 4 tümör yanıtı olarak geldi. KT'ye devam edildi. KT sonrası akciğer metastazlarında tam yanıt gözlendi. Kranial MR'da temporal alanda rezidü ve progresse kitle, diğer alanlarda nüks olmaksızın hasta tanıdan 21 ay sonra KT 'ye devam etmektedir.

İletişim: Dr. Neslihan Kurtul, KSÜ Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

Tel : 0 5067 872841

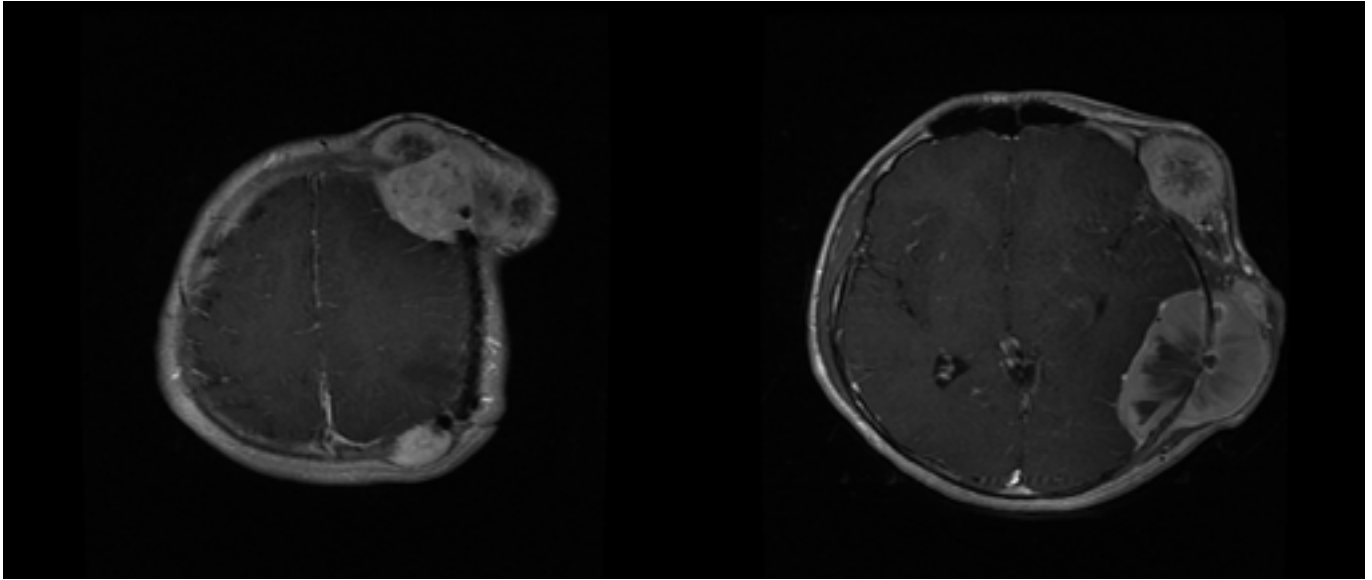
E-Posta : drneslihankurtul@gmail.com

Geliş Tarihi : 15.03.2019

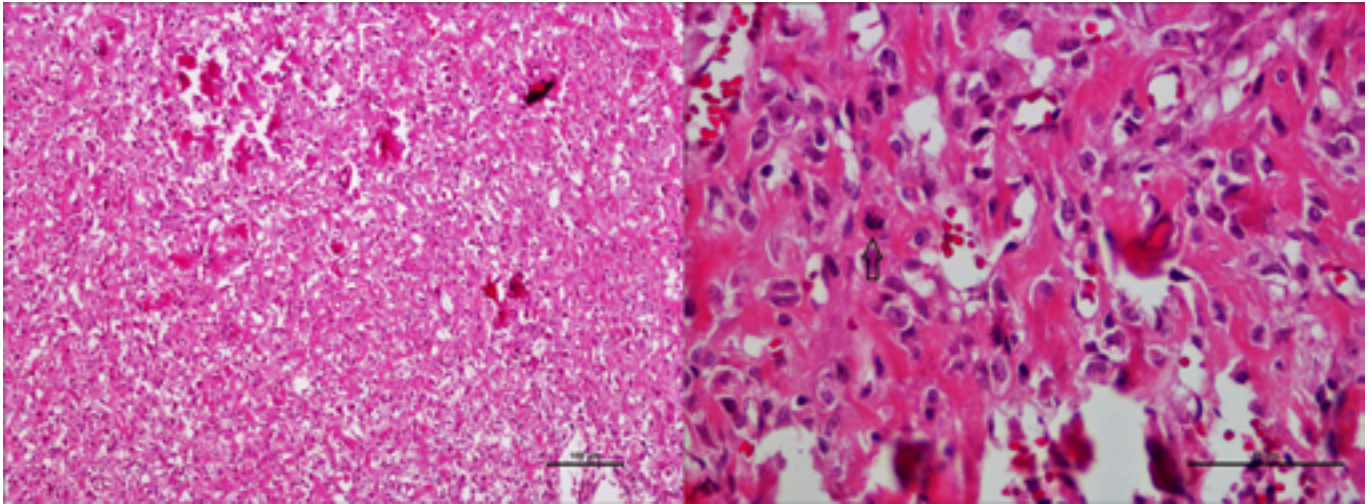
Kabul Tarihi : 22.03.2019

DOI: 10.17517/ksutfd.540305

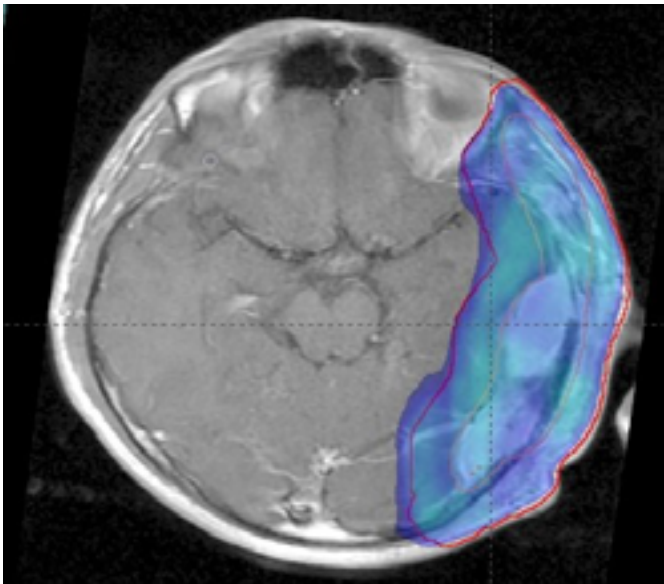
Resim 1. T1 kontrastlıkraniyalMR'dafrontal, temporal ve parietallezyonların radyolojik görüntüsü



Resim 2. Mikroskopik değerlendirmede eozinofilik, 'lace-like' neoplastik osteid üreten, bazıları 'bizarre' görünümde, high grade atipik spindle hücrelerden oluşan malign tümör mevcuttur (solda, 10x hematoksilen-eozin). 'On high magnification' osteid içerisinde ve etrafında çok sayıda atipik hücre ve atipik mitotik figür (ok ile işaretli) görülmektedir (sağda, 40x hematoksilen-eozin).



Resim 3. Simülasyon tomografisi ile füzyon yapılan T1 kontrastlıMR'da planlanan hedef volümdeki (kırmızı çizgi) %95'lik izodoz bölgesi.



TARTIŞMA

Kemiğin primer malign tümörleri oldukça az görülür ve tüm kanserlerin % 2'sini oluşturmaktadır. Bununla birlikte osteosarkomlar çocukluk ve adolesan dönemde en sık görülen 5. malignite ve en sık görülen malign kemik tümörüdür (4). Erkeklerde daha sık görülür. Yaşam boyu insidansı çocukluk-adölesan ve 65 yaş üstü olmak üzere iki dönemde artmaktadır. Kalvaryum kaynaklı osteosarkomlar ise en sık 3. dekatta görülmektedir (5). Çocukluk çağında genellikle sporadik gelişirken, yaşlılarda paget ya da diğer benign kemik oluşumlarının sarkomatöz dejenerasyonları ile ilişkilidir. Başka bir kanser nedeniyle kemoterapi ve radyoterapiye maruziyet, retinoblastom ve Li-fraumeni sendromu gibi faktörler etyolojisinde yer almaktadır. Bizim hastamız da literatürle uyumlu olarak 22 yaşında ve erkekti. Özgeçmişinde tümör öyküsü ya da sendromyoktu.

Osteosarkom en sık distal femur (% 42), tibia (% 19), humerus (% 10) gibi uzun kemiklerin metafizinden kaynaklanan tek lezyon şeklindedir (6). Daha az sıklıkla pelvis ve kraniofasial kemiklerde görülür.

Multifokalosteojenik sarkom ilk kez 1936'da Silverman tarafından tanımlanmıştır (7). Osteosarkom vakalarının % 1'i ile % 3'ü multifokal olarak görülmektedir (8). Bizim araştırmamıza göre tanı anında kalvaryumda ve multifokal 3 vaka bildirilmiştir (6, 9, 10). Zafad ve ark.larının çalışmasında 12 yaşında erkek çocuk frontoparietal bölgede intra ve ekstrakranial uzanımı olan lezyonla başvurdu. Üç hafta sonra kafatasında iki ek lezyon, solskapular lezyon ve pelviklezyon saptandı. Kranial tümör üzerinde yapılan cerrahi biyopside osteoblastikosteosarkom tanısı aldı. Yüksek doz metotreksat ve doksorubisin kemoterapisi aldı ve 9 ay sonra hayatını kaybetti (9). Diğer çalışmada 40 yaşında erkek hastada bel ağrısı nedeniyle çekilen MR'da multipl ekstradural lezyonlar görüldü. Kemik sintigrafisinde kalvaryumu da içeren birçok kemikte tutulum izlendi. Sol femurdaki dominant lezyondan yapılan biopsi osteoblastik osteosarkoma ile uyumlu geldi. Hastaya iki kür metotreksat, adriamisin ve cisplatin kemoterapisi verildi. Daha sonra intraserebral hemorajiyle şiddetli baş ağrısına neden olan sağ oksipital kemikteki lezyon eksize edildi ve patolojisi yine osteoblastik osteosarkoma olarak raporlandı hasta tanı anından 14 ay sonra hayatını kaybetti (10). Cho ve ark ise parietal kemikte birbirinden 1,7 cm uzaklıkta iki osteoblastom odağı tesbit edilen 58 yaşındaki bayan hastayı sundular. Cerrahiden 2 ay sonra hastaya kemoterapi başlandı, ancak sol atriumda metastatik lezyon görüldü. Lezyon eksize edildi ve metastatik osteoblastom tanısı aldı. Yazarlar cerrahi sonrası 4 ayda kemik sintigrafisinde tutulum olmayan hastanın, hastalık rekürrensi ya da progresyon olmadan kemoterapiye devam ettiğini bildirdiler (6). Bizim vakamızda da Cho ve ark vakasındaki gibi tutulumlar sadece kranial kemiklerde idi. Başlangıçta tek büyük lezyon iken cerrahi sonrası Zafad ve ark olgusundaki gibi multipl lezyonlarla nüks etti. Ancak, PET-CT'de vücudun başka bir yerinde metastaz ya da senkron primer odak görülmedi.

Ekstremitelerde görülen osteosarkom tedavisinde neoadjuvan KT ile birlikte sağlam cerrahi sınırla organ koruyucu cerrahi mümkündür. Ancak komplet rezeksiyonun neredeyse hiç mümkün olmadığı pelvis, vertebra ve kalvaryumda yüksek rekürrens oranları görülmektedir (% 70, % 68, %5 0, sırasıyla) (11-13). RT bu hastalarda lokal kontrolü artırabilir. Osteosarkomda RT, yakın ya da pozitif cerrahi sınır, opere edilemeyecek tümörler ve ağırlı lezyon palyasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Bizde hastamızın tedavisine nüks kitle, ciddi başağrısı ve subtotal eksizyon nedeniyle öncelikle RT ile başladık. Ekstremitte osteosarkomlarında RT, 2 Gy'lik fraksiyonlarda, mikroskobik hastalıkta 60 Gy, makroskopik rezidüel hastalık için 66 Gy, inoperabl tümörler için ise 70 Gy kullanılır. Makroskopik rezidü olmasına rağmen normal beyin dokusu tolerans dozları nedeniyle biz hastamızda 60 Gy RT uyguladık (14). Progresyon gelişmesi üzerine KT ile devam ettik. Ancak hasta KT ile yine progrese oldu ve yeniden cerrahiye yönlendirildi. Gupta ve ark parietalde tek lezyonu olan hastada cerrahi sonrası KT ile progresyon bildirdiler ve recerrahi sonrası RT uyguladılar (14). Adjuvan tedavide RT ve KT birlikte yan etkilerde artış nedeniyle kullanılmamaktadır. Bununla birlikte sıralamasının nasıl

olması gerektiği bilinmemekte, onkolojik sonuçlar vaka bazında bildirilmektedir. Kalvaryumda tek lezyonlu osteosarkomların değerlendirildiği derlemede tedavi alan 65 hastanın 32'sine RT uygulanmıştır (15). Ancak sadece kalvaryumda multipl odaklı olan vakada (6) muhtemelen temiz cerrahi sınır nedeniyle RT uygulanmamıştır. Çok odaklı lezyonlar ışınlanacak volümü arttırmış olmakla birlikte tedaviden sonra 1. yılda hastamızda RT'ye bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Sonuç olarak çok odaklı osteosarkomlar oldukça nadir görülüp, agresif seyretmektedir. Rezeksiyon derecesi progresyonda en önemli faktör gibi gözükmektedir. Tedavi

KAYNAKLAR

1. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, Higinbotham NL, Stewart FW, Butler A et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985;55(6):1244-55.
2. Nora F, Unni K, Pritchard D, Dahlin D. Osteosarcoma of extragnathic craniofacial bones. In, *Mayo Clinic Proceedings*; 1983:268-72.
3. Hopper KD, Moser Jr R, Haseman DB, Sweet DE, Madewell JE, Kransdorf MJ. Osteosarcomatosis. *Radiology* 1990;175(1):233-9.
4. Gurney J, Swensen A, Bulterys M. SEER Pediatric Monograph. National Cancer Institute 2005,
5. Oda D, Bavisotto LM, Schmidt RA, McNutt M, Bruckner JD, Conrad III EU et al. Head and neck osteosarcoma at the University of Washington. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* 1997;19(6):513-23.
6. Cho H, Park B-j, Park Y-K. Multifocal osteosarcoma of the skull: multiple primary or metastatic? A case report. *Korean journal of pathology* 2014;48(2):146.
7. Silverman G. Multiple osteogenic sarcoma. *Arch Pathol* 1936;21:88-95.
8. Currall VA, Dixon JH. Synchronous multifocal osteosarcoma: case report and literature review. *Sarcoma* 2006;2006
9. Zafad S, Madani A, Harif M, Quessar A, Trachli A, Benchekroun S. Multifocal osteosarcoma. A case report. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2000;7(10):1077-80.
10. Sato H, Hayashi N, Yamamoto H, Nagai S, Ohmori K, Kanamori M et al. Synchronous multifocal osteosarcoma involving the skull presenting with intracranial hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica* 2010;50(5):407-9.
11. Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling Gn et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Journal of clinical oncology* 2003;21(2):334-41.
12. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, Hillmann A, Delling

-
- G, Salzer-Kuntschik M et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002;94(4):1069-77.
13. Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *The Laryngoscope* 1997;107(1):56-61.
 14. Gupta S, Chitra S, Singh D. Primary osteogenic sarcoma of skull bone-a rare clinical presentation. *Internet J Oncol* 2008;6(2)
 15. Shinoda J, Kimura T, Funakoshi T, Iwata H, Tange K, Kasai C et al. Primary osteosarcoma of the skull. *Journal of neuro-oncology* 1993;17(1):81-8.

Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme

Pharmacovigilance: An Evaluation with Regard to Turkish Regulations

Yusuf ERGÜN

Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, KAHRAMANMARAŞ

Öz

Advers ilaç reaksiyonları hem hastaları hem de sağlık profesyonellerini zorlayan temel sağlık problemlerinden biridir. Bundan dolayı, bu reaksiyonlar iyi kurulmuş bir farmakovijilans sistemi aracılığıyla izlenmelidir. Sağlık profesyonelleri hasta ve toplum güvenliğinin sağlanması için bu sistemden haberdar olmalı ve eğitilmelidir. Bu derlemede, sağlık profesyonellerinin daha fazla aksiyon almasını stimüle etmek amacıyla farmakovijilans sistemi ulusal mevzuat açısından tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Advers ilaç reaksiyonları, farmakovijilans, mevzuat

Abstract

Adverse drug reactions are one of the main health problems challenging both patients and health professionals. Therefore, these reactions should be monitored systematically via a well-established pharmacovigilance system. Health professionals should be aware of the system and educated for the sake of patient and community safety. In this review, national regulations regarding pharmacovigilance system are discussed in order to stimulate health professionals to take more action.

Key Words: Adverse drug reactions, pharmacovigilance, regulations

GİRİŞ

Farmakovijilans Fransızlar tarafından türetilmiş bir sözcük olup yunanca ilaç anlamına gelen pharmakon kelimesi ile latince tetikte olmak, uyanık olmak anlamına gelen vigilans kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmakovijilansı “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer potansiyel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlamaktadır (2). İlaçla ilgili diğer potansiyel sorunlar ile “reçete yazma ve tarife göre ilaç hazırlanması, doz, kalite, ilaç etkileşimleri, adherans ve birçok diğer konudaki meseleler” kast edilmektedir (3). Günümüz farmakovijilansı ayrıca “ilaçların hastaların hayat kalitesine etkileri” ile de ilgilenmektedir (3).

FARMAKOVİJİLANSIN AMACI VE KAPSAMI

Farmakovijilansın en önemli amacı “ilaçların güvenliliğini tanımlamak” ve “onların daha güvenli ve etkili kullanımlarını sağlamak” olarak tanımlanmaktadır (3, 4). Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (Y1) (5) yerine 2014’de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik (Y2)’in (6) ilk maddesinde ise amaç resmi dille şöyle tarif edilmektedir: “İlaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile ilgili usul ve esasları belirlemek.” Y2’de yarar/risk dengesi “bir ilacın tedavi edici etkilerinin, ilacın hastaların sağlığı ya da halk sağlığı açısından oluşturduğu

tüm kalite, güvenlilik ve etkililik riskleri ile birlikte değerlendirilmesi”, risk ise “hasta sağlığı veya halk sağlığı yönünden ilacın kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği ile ilgili ve ayrıca çevre açısından arzu edilmeyen her türlü risk” olarak tanımlanmıştır (6). Y1’de kapsam sadece “ruhsatlandırılmış/izin verilmiş beşeri tıbbi ürünleri” iken (5) Y2’nin ikinci maddesine göre, güvenliliğinin sağlanması amacıyla gerçekleştirilen izleme, araştırma, kayıt, arşivleme ve değerlendirme faaliyetlerinin kapsamı Türkiye’de ruhsatlı ve ruhsat müracaatı olan ilaçlardır (6). Günlük sağlık hizmetleri pratiğinde ise başta hekimler olmak üzere sağlık mesleği mensuplarının sorumluluğunda olan ilaçlar sadece Türkiye’de ruhsatlı ilaçlardır.

FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİ

Y2’de farmakovijilans sistemi “ruhsat sahipleri ve başvuru sahipleri, Kurum ve diğer kuruluşlar tarafından bu Yönetmelikte belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değişiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistem” olarak tarif edilmektedir (6). Bu perspektiften hareketle farmakovijilans sistemi içinde yer alan kurumlar uluslararası ve ulusal olmak üzere ikiye ayrılabilir (Tablo 1). Uluslararası kurumlar Dünya Farmakovijilans Merkezi ve Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi’nden oluşmaktadır. Ulusal kurumlar ise resmi ve gayri resmi olmak üzere iki kategoriden ibarettir. Resmi ulusal kurumlar hiyerarşik olarak Bakanlık (Sağlık Bakanlığı), Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK), Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM), İl Sağlık Müdürlüğü, resmi sağlık kuruluşları olarak sıralanabilir (6). Bu yapıya paralel olarak farmakovijilans sistemi içerisinde görev alan tüzel kişiler ise sırasıyla Sağlık Bakanı,

İletişim: Dr. Yusuf Ergün. KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.538002

Tel : 0532 561 04 23

E-Posta : yusufergun@ksu.edu.tr

Geliş Tarihi : 11.03.2019

Kabul Tarihi : 03.07.2019

TİTCK Başkanı, TÜFAM başkanı, Farmakovijilans İl Sorumlusu ve Farmakovijilans İrtibat Noktası (FİN)'dir. Ulusal gayri resmi kuruluşları ise ruhsat sahipleri (ilaç firmaları) ile özel hastanelerden müteşekkildir.

Tablo 1. Farmakovijilans sisteminin aktörleri

Uluslararası kurumlar
Dünya Farmakovijilans Merkezi
Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi
Resmi Ulusal kurumlar
Bakanlık (Sağlık Bakanlığı)
Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK)
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)
İl Sağlık Müdürlüğü
Sağlık kuruluşları
Gayri Resmi Ulusal kurumlar
Ruhsat sahipleri (ilaç firmaları)
Özel hastaneler

Farmakovijilans sisteminin en tepesinde İsveç Uppsala'daki DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) bulunur. Kısaltılmış adı Uppsala Monitorizasyon Merkezi (UMC: Uppsala Monitoring Centre)'dir. Bu merkezin belli başlı görevleri Tablo 2'de özetlenmiştir (1)

Tablo 2. Uppsala Monitorizasyon Merkezi'nin görevleri

Ulusal farmakovijilans merkezlerinin kurulmasına ve işletilmesine yardım etmek
Her yıl asil (T.C. 1987'den beri asil üyedir) ve asosiy ülkeler için "Ulusal Merkezler Toplantısı" düzenlemek
Ulusal merkezlerden kendisine ulaşmış formları arşivlemek, analiz etmek ve ilgili makamlara bildirmek
İlaç güvenliliği konusunda bir ülkenin aldığı kararları diğerlerine duyurmak
DSÖ ilaç sözlüğünü hazırlamak ve güncellemek
Oluşturulan sinyalleri SIGNAL adlı dergide yayınlamak ve ulusal merkezlere yollamak
İlaçların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili olarak ulusal makamların aldığı kararları ve ulusal merkezler tarafından yayımlanan dergilerde yer alan ilaçlarla ilgili sorunları duyuran WHO Pharmaceuticals Newsletter adlı derginin yayınlanması için işbirliği yapmak
Uppsala Reports adlı haber bülteni yayınlamak

Daha alt kademedeki, ülkemizi de yakından ilgilendiren, AB'de Avrupa İlaçları Değerlendirme İdaresi (EMA: European Medicines Evaluation Agency) çatısı altında Avrupa Birliği Farmakovijilans Sistemi oluşturulmuştur (1). Bu sistemde AB'nin üye ülkeleri ve EMA, güvenli bir intranet (EudraNet) aracılığıyla farmakovijilans bilgilerinin değiş tokuşu için birbirine bağlanmıştır (1). AB'de ilaç ürünlerinin geliştirilmesi sırasında ve ruhsatlandırılmasından sonra kuşku edilen

advers reaksiyonların raporlanması ve değerlendirilmesi için bir veri işlem ağı ve idare sistemi kurulmuştur (1). Bu sistemin adı Eudravigilance olup böylece üye ülkeler arasında koordinasyon sağlanmaktadır (1).

Tablo 3. TÜFAM'ın görevleri

İlaçlarla ilgili risklere dair bilgi toplamak üzere bir farmakovijilans sistemi kullanır. Gerektiğinde ilaç kullanımından kaynaklanabilecek riskleri azaltabilmek amacıyla sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları ile müşterek çalışmalar yürütür.
Tüketicileri ve sağlık mesleği mensuplarını karşılaştıkları şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri yönünde teşvik edici faaliyetlerde bulunur, bu görevlerin yerine getirilmesi hususunda hastaları ve sağlık mesleği mensuplarını temsil eden organizasyonlara görev verebilir.
Türkiye'de ortaya çıkan ve sağlık mesleği mensupları ve tüketiciler tarafından bildirilen şüpheli advers reaksiyonları kayıt altına alır ve DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezine gönderir.
Şüpheli ciddi advers reaksiyonlara ilişkin raporu, bildirimini izleyen on beş gün içinde ruhsat sahibine iletir.
İlacın güvenli kullanımını sağlamaya yönelik olarak sağlık mesleği mensuplarından belli bazı yükümlülükler talep edebilir.
Ruhsat sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları, bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda aldığı tedbirlerden haberdar eder.
Farmakovijilans konusunda temel eğitim programları düzenler.
Ek izlemeye tabi ilaçların listesini uluslararası uygulamaları da göz önüne alarak hazırlar ve gerektiğinde günceller (Bakınız TİTCK internet sitesi). Türkiye'de ruhsat almasından beş yıl sonra bu ilacı listeden çıkarır veya bu süreyi uzatabilir. Kurum risk yönetim sistemi ile kullanılması gereken ilaçları da bu listeye dahil edebilir.
Ruhsatlı veya ruhsat başvurusu olan bir ilacın yarar/risk dengesini etkileyen bir hususun ortaya çıkması halinde, ruhsat veya başvuru sahibine risk yönetim sistemini sunma zorunluluğu getirebilir.
Risk yönetim planında yapılan güncellemeleri değerlendirir, riski en aza indirmeye yönelik tedbirlerin sonuçlarını izler.
Yarar/risk dengesini sürekli olarak değerlendirebilmek için, ruhsat sahibinden yarar/risk dengesinin olumluluğunu koruduğunu gösteren verileri isteyebilir.
Ruhsat sahibinden farmakovijilans sistem ana dosyasını sunmasını isteyebilir. Bu durumda dosyanın bir örneği yedi gün içinde Kuruma teslim edilir.

Farmakovijilans etkinlikleri kapsamında ülkemizde ilk defa 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkileri İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur (7). Daha sonra, 2005 yılında yayınlanan yönetmeliğe paralel olarak bu merkezin adı TÜFAM olarak değiştirilmiştir (5). TÜFAM, T.C.'de farmakovijilans faaliyetlerinde sorumluluk sahibi kurum olan TİTCK bünyesinde çalışmakta olan ulusal farmakovijilans merkezidir. 2014 yılında güncellenen Y2'ye göre TİTCK tarafından

yapılması gereken işler, ki büyük kısmı TÜFAM aracılığıyla yürütülür, 12 madde halinde özetlenmiştir (Tablo 3) (6).

Bunlara ek olarak TÜFAM internet sitesinde yürütülen faaliyetler olarak şöyle sıralanmıştır (8): (i) Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlilik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler doğrultusunda yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlar için gerekli tedbirlerin alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemlerin yapılması; (ii) Risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması; (iii) Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması.

Y2'nin yedinci maddesinin ilk fıkrasında il sağlık müdürlüğünün sorumlulukları tanzim edilmiştir (6). Buna göre; il sağlık müdürü Farmakovijilans İl Sorumlusu olarak, il sağlık müdür yardımcısını görevlendirir ve bu kişinin isim ve iletişim bilgilerini Kuruma bildirir (6). Bu bağlamda Y2'de Farmakovijilans İl Sorumlusu "görev yaptığı ildeki farmakovijilans irtibat noktalarının koordinasyonundan, eğitiminden, yürüttükleri çalışmaların kontrolünden sorumlu olan ve çalışmalarını Türkiye Halk Sağlığı Kurumu il halk sağlığı müdür yardımcısı, Kamu Hastaneleri Kurumu Genel Sekreterliği Tıbbi Hizmetler Başkanı ile koordineli olarak yürüten Bakanlık il sağlık müdür yardımcısı" olarak tanımlanmıştır (6).

Benzer bir şekilde Y2'nin yedinci maddesinin ilk fıkrasında "hastaneler, advers ilaç reaksiyonlarının en doğru şekilde ve en kısa zamanda TÜFAM'a bildirilmesini sağlamak amacıyla, kuruluş içi farmakovijilans sistemini kurar ve bu Yönetmeliğe göre faaliyet gösterirler" denmekte ve ayrıca ikinci fıkrada da "TÜFAM'a bilgi akışını sağlamak üzere; hastane yönetimi tarafından farmakovijilans irtibat noktası (FİN) görevlendirilir ve bu kişinin ismi, mesleki özgeçmişi ile iletişim bilgileri Kuruma ve farmakovijilans il sorumlusuna bildirilir" hükmü vurgulanmaktadır (6). Buna paralel olarak Y2'nin tanımlar bölümünde FİN'in niteliği ve sorumlulukları "görev yaptığı sağlık kuruluşunda advers reaksiyonların bildirilmesini teşvik etmekten, eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan, kendisine ulaşan advers reaksiyon bildirimlerini TÜFAM'a iletmekten sorumlu hekim, eczacı, bunların bulunmadığı yerlerde diş hekimi" şeklinde tanımlanmaktadır (6). Üniversite hastanelerinde Tıbbi Farmakoloji uzmanı hekimlerin bu rolü üstlenmesi farmakovijilansın klinik farmakolojinin çalışma alanlarından biri olması nedeniyle yerinde olur. FİN'ler kendilerine ulaşan ya da kendilerinin tespit ettikleri advers ilaç reaksiyonlarını TÜFAM'a faks, e-posta ya da posta ile bildirebilirler (8). Eğer FİN'ler kendilerinin tespit ettikleri AİR'yi bildiriyorlarsa, formdaki "Bildirim Yapan Kişiye Ait Bilgiler" bölümüne kendi bilgilerini yazmalıdır (8). Eğer kendilerine ulaşan bildirimleri TÜFAM'a iletiyorlarsa, "Bildirim Yapan Kişiye Ait Bilgiler" bölümü ilk raportöre ait bilgileri içermeli, FİN'ler formun altına parafalarını ekleyerek TÜFAM'a iletmelidir (8).

Y2'nin beşinci maddesinde ruhsat sahibinin

sorumlulukları detaylı bir şekilde izah edilmiştir (6). Özetle her bir ruhsat sahibi ilaçlarının güvenliliğini garanti etmek amacıyla bir farmakovijilans sistemi kurmak ve bunun için de bir Farmakovijilans Yetkilisi istihdam etmek zorundadır (6). Y2 Farmakovijilans Yetkilisini "ruhsat sahibinin veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun bu Yönetmeliğin gereklerini yerine getirmek üzere ulusal düzeyde istihdam ettiği hekim veya eczacı" şeklinde tanımlamaktadır (6). Y2, ruhsat sahibinin farmakovijilansla ilgili görevlerinin tümünü veya bir kısmını yazılı olarak belirlemek kaydı ile devrettiği, en az bir kişiyi farmakovijilans yetkilisi ve bir kişiyi de onun vekili olarak tam zamanlı istihdam eden, ilgili kılavuzda belirtilen şartları haiz ve Kurumca denetlenerek onaylanmış kuruluşlar olan Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşlarını da sisteme dahil etmiştir (6). Yukarıda resmi sağlık kuruluşları için belirtilen hükümler özel hastaneler için de geçerlidir. Y1'de A1 sınıfı hastaneler özellikle belirtilmişken (5) Y2'de böyle bir vurgulama yapılmamıştır (6).

FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİNİN İŞLEYİŞİ

Rutin tanı ve tedavi hizmetleri sırasında farmakovijilans ile alakalı olarak olağan akış şu sırayla cereyan etmektedir (3): (i) İlk önce herhangi bir hasta bir ya da birden fazla advers ilaç reaksiyonu (AİR) ile karşılaşmaktadır; (ii) ardından hasta bu problemi başta doktor olmak üzere sağlık mesleği mensuplarına iletmektedir veya doğrudan ulusal farmakovijilans merkezine bildirebilmektedir; (iii) problem sağlık mesleği mensubu ile tartışılmakta, olası nedenler (yanlış tanı, ilaçlarla ya da besinlerle etkileşim, zayıf adherans, vb.) değerlendirilmektedir; (iv) hasta için ne yapılacağına karar verilmektedir (Doz/interval değişikliği, alternatif ilaç, AİR tedavisi, vb.); (v) sağlık mesleği mensubu problemi ulusal farmakovijilans merkezine bildirmektedir (spontan bildirim); (vi) merkez problemi diğer benzer raporları ve veri bankalarını tarayarak değerlendirmektedir; (vii) eğer kanıtlar bir problem olduğuna işaret ediyorsa merkez ulusal düzenleme makamına tavsiye göndermektedir; (viii) düzenleme makamı aksiyona geçmeye karar verebilir; (ix) DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'na dahil olan ülkelerin merkezleri DSÖ'yü UMC üzerinden uarmaktadır; (x) UMC ilaçla ilgili uluslararası verileri taramaktadır; eğer advers reaksiyon ile ilaç arasında makul bir bağlantı var gibi duruyorsa UMC bu problemi bir sinyal olarak üye ülkelerle paylaşmaktadır; (xi) dünyadaki düzenleme makamları aksiyona geçilip geçilmeyeceğine karar vermektedir; eğer aksiyona geçilecekse bilgi yayımlanmakta ve sağlık meslek mensupları ve hastalara sunulmaktadır.

Bu olağan akış içerisindeki ilk aktör olan tüketici Y2'nin tanımlar kısmında "hasta ya da bir hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişiler" olarak tanımlanmıştır (6). Tüketici TÜFAM bildirim formuna TÜFAM internet sitesindeki "hastalar için bilgiler" ya da "formlar" kısmından ulaşabilir (8). İndirdiği bu formları doldurduktan sonra TÜFAM'a posta, e-posta veya faks ile ulaştırabilir (8). Ek olarak TÜFAM internet sitesi "online başvuru" kısmındaki "İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu Online Başvuru" linki üzerinden yapabilir (8).

Ayrıca Kurum (TİTCK) ana sayfasında bulunan “İlaç Yan Etki Bildirimi” bölümünü tıklayarak elektronik bildirim yapabilir (8). Ayrıca ücretsiz 0 800 314 00 08 numaralı hattı sabit hatlardan 09:00-18:00 saatleri arasında arayarak bildirim yapabilir (8). Son olarak TİTCK internet sitesinde “kozmetik istenmeyen etki” linki üzerinden “online” bildirim yapılabilmektedir (8).

Olağan akıştaki ikinci aktör olan sağlık mesleği mensupları Y2'nin tanımlar kısmında hekimler, diş hekimleri, eczacılar, hemşireler ve ebeler şeklinde belirtilmiştir (6). Sağlık mesleği mensuplarının sorumlulukları Y2'nin altıncı maddesinde şu şekilde düzenlenmiştir (6): “Hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan advers reaksiyonların TÜFAM'a spontan bildirim, advers reaksiyonları gözlemleyen sağlık mesleği mensubunun mesleki sorumluluğunda olup bu bildirimler, 21'inci maddede öngörülen şekilde gerçekleştirilir.” Bu hükümde geçen ilaç ise tanımlar kısmında şöyle ifade edilmiştir (6) (Y2): “İnsanlarda bir hastalığı teşhis etme, tedavi etme ya da önleme özelliğine sahip olduğu belirtilerek sunulan ya da farmakolojik, immünolojik ya da metabolik bir etki yoluyla bir fizyolojik fonksiyonu eski haline döndürmek, düzeltmek, değiştirmek amacıyla insanlarda kullanılan madde veya maddeler kombinasyonu.” Madde ise Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde “kaynağı insan (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), hayvan (mikroorganizmalar, bütün hayvanlar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, özler, kan ürünleri), bitki (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki özleri), kimyasal (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal maddeler, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü madde” olarak tanımlanmaktadır (9).

Y2'nin tanımlar kısmında spontan bildirim şu şekilde tanımlanmıştır (6): “Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgiler.” Y1'deki “rutin kullanımı esnasında” ifadesi kaldırılarak (5) Y2'de spontan bildirim kapsamı genişletilmiştir (6). Bildirimler zorunluluktan ziyade gönüllülük esasına dayanır. Öte yandan, UMC'nin internet sitesinde daha hatasız ve kapsayıcı olan farmakovijilans bildirim teriminin yaygınlaşmaya başladığı ifade edilmektedir (3).

Öncelikle vurgulanması gereken nokta bir advers reaksiyonun raporlanabilmesi için ilacın advers reaksiyona sebep olduğundan emin olunmasının gerekmemesidir (8). Advers reaksiyonun ilaçla ilişkili olabileceğinden şüphelenilmiş olunması yeterlidir (8). Y2'nin 21'inci maddesi şöyledir (6): “Sağlık mesleği mensupları, ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve ilaca bağlı olabileceği düşünülen advers reaksiyonları, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM'a bildirirler.” Öte yandan Y2'nin tanımlar kısmındaki spontan bildirim tanımına göre ruhsat sahibine de bildirim yapılabileceği sonucu çıkmaktadır (6). Bu bağlamda Y2'nin tanımlar kısmında advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon şu

şekilde ifade edilmiştir (6): “Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmamış cevap (Nedensellik açısından en azından makul bir olasılık bulunmalıdır).” Y1'deki “kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan” ibaresi (5) Y2'de kaldırılarak advers reaksiyonun kapsamı genişletilmiştir (6). Dolayısıyla Y2'nin bu hükümlerine göre sağlık mesleği mensuplarından her türlü AİR bildirim yapmaları mümkündür (6). Öte yandan ilacın kasten veya yanlışlıkla aşırı dozda alınmasına bağlı zehirlenmeler doğrudan farmakovijilansın ilgi alanına girmez; bu olayların izlenmesi zehir kontrol merkezleri tarafından yapılır (1). Ancak ilacın intihar eğilimine ve bunun sonucu olarak o ilacın veya başka ilaçların doz aşımına neden olduğuna işaret eden durumlar ortaya çıktığında bunların TÜFAM'a bildirilmesi gerekir (1).

AİR'nin kapsamındaki iki alt-tip reaksiyon daha Y2'de tanımlanmıştır (6). Bunlardan ilki beklenmeyen advers reaksiyon olup “ilaca ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyon” şeklinde tarif edilmiştir (6). Kısa ürün bilgilerinde belirtilen ancak bu ürünle oluşturduğu spesifik olarak/özellikle tanımlanmış olmayan sınıfla ilgili reaksiyonlar (sınıf etkisi) da bu kapsam içindedir (10). Diğeri ise ciddi advers reaksiyonlar olup çeşitli senaryolar buna dahil edilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Ciddi Advers Reaksiyonlar

Ölüm
Hayati tehlike
Hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinin uzaması
Kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş göremezlik
Doğumsal anomali veya doğumsal bir kusur
Tıbbi olarak önemli olaylar

Doğumsal anomali hallerinde annenin son menüstruasyon tarihi ve/veya maruziyet anındaki gestasyon dönemi ve fetüsün gestasyon yaşı belirtilmelidir (10). Hayati tehlike, reaksiyon meydana geldiği sırada hastanın ölüm riski altında olduğu bir reaksiyon anlamına gelmekte olup daha şiddetli olsaydı ölüme neden olabilecek bir reaksiyon bu tanıma dâhil değildir (10). Hepatik nekroz ve anafilaktik şok gibi herhangi bir girişim yapılmazsa hastanın ölümüne yol açabilen olaylar buna örnek gösterilebilir (1). Hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olan AİR'ye gelince, hastane odasında yatma buna örnek olarak verilmektedir; ancak acilde bir gece gözetim altında tutulma bazılarında göre bu kapsamdadır, bazılarında göre değildir (1). Bir AİR'nin ciddi olması hastanın durumunun ağır olduğu anlamına gelmez çünkü ciddi olma AİR'nin sonlanımı ağır olma ise onun klinik tablosunun derecesini yansıtır (1). Örneğin, ilaca bağlı melena ya da hematüri hastanın hastaneye yatması nedeniyle ciddi sayılabilir fakat klinik bakımda ağır bir kanama olmayabilir (1). Tersine ilaca bağlı ürtiker çok ağır seyredebilir ama hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ciddi olmayabilir (1). Kalıcı veya belirgin sakatlığa neden olan AİR olarak aminoglikozidlere bağlı sağırlık ile hidroklorokin kaynaklı retinopati örnek gösterilebilir (1). Ayrıca hemen kesilmeyen bulantı, kusma ve ishal, ortostatik



Şekil 1. TÜFAM advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim algoritması

hipotansiyon, vertigo ve geçici iskemik atak gibi örnekler ise belirgin iş göremezlik ile alakalıdır (1).

Tıbbi olarak önemli olaylar ile ilgili olarak TÜFAM internet sitesinde Önemli Tıbbi Olay Listesi yayınlanmaktadır (8). Bazı tıbbi olaylar, hastayı tehlikeye atabilir ya da yukarıdaki sonuçlardan birinin önlenmesi için bir müdahale gerektirebilir (10). Bu durumlara örnek olarak; alerjik bronkospazm için acil serviste ya da evde yoğun tedavi görülmesi, hastaneye yatışa neden olmayan kan diskrazileri veya konvülsiyonlar, ilaca bağımlılık gelişmesi ve ilacın kötüye kullanılması ya da suistimal edilmesi verilebilir (10). Bulaşıcı bir ajanın bir tıbbi ürün yoluyla bulaştığı şüphesi de ciddi advers reaksiyon olarak değerlendirilmektedir (10).

Tüm bunlara ek olarak Y2'nin 30'uncu maddesine göre Kurum tarafından endikasyon dışı kullanımına izin verilen ve şahsi tedavi amacıyla kullanılan ilaçların advers reaksiyonlarının ve mesleki maruziyetle ilişkilendirilen advers ilaç reaksiyonlarının bildirim de beklenmektedir (6). Kurum tarafından 03.05.2016 yılında güncellenen Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu ve TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi bu konudaki yol gösterici düzenlemelerdir. Mesleki maruziyet ise "ilaca profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeniyle maruz kalınmasını" ifade eder (10). Ayrıca ruhsat şartları dışında kullanım babında doz aşımı, kötüye kullanım, suistimal ve ilaç kullanım hataları da eklenmiştir (8, 10). İlacın kötüye kullanılması "bir ilacın kasten ve uygun olmayan bir şekilde onaylı ürün bilgilerine aykırı kullanılması" ve ilaç suistimali ise "zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği, sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ilaç kullanımı" şeklinde tanımlanmaktadır (6, 10). Yine TÜFAM internet sitesindeki bilgilere göre bildirim yapılması istenen durumlar şunlardır (8): i) Etkisizlik bildirimleri veya kalite ile ilgili sorunlar (Özellikle hayati tehlike

taşıyan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılar ve kontraseptiflerde meydana gelen etkisizlik olaylarının bildirimini önem taşımaktadır ve bu durumlarda ilacın seri numarası, son kullanma tarihi ve kalite sorunu da bildirilmelidir, ii) plazma kaynaklı biyolojik ürünler/ilaçlar ve aşılar (Biyolojik ilaçlar ve aşılarla ilgili bildirimlerde ilacın seri numarasının belirtilmesi önem taşımaktadır.), iii) gecikmiş ilaç etkileri (İlaça maruziyetten aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilecek advers reaksiyon bildirimleri ilaçların gecikmiş etkilerinin tespiti açısından önem taşımaktadır. Örneğin; kanser, tardif diskinezi. Bu tip advers reaksiyonlar gecikmiş olarak meydana gelmeleri sebebiyle teşhis edilebilmeleri güçtür. Böyle bir ilişkiden şüphelenilmesi halinde mutlaka bildirim yapılmalıdır.), iv) bitkisel ürünler (Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler olarak Kurumca ruhsatlı ürünler dışında eczanelerde ya da çeşitli yollarla satılan pek çok bitkisel ürün bulunmaktadır. Kurumca ruhsatlı olan ya da olmayan ürünlerle ilgili advers reaksiyonların bildirilmesi, bu tür ürünlerin güvenliliğinin tespiti açısından önem taşımaktadır.).

Sonuç olarak TÜFAM AİR spontan bildirimlerinde uyulması için aşağıdaki algoritmayı internet sitesinde yayınlamıştır (Ek izlemeye tabii ilaçlar listesi Kurum'un internet sitesinde yayınlanmakta ve gerektiğinde güncellenmektedir.) (Şekil 1) (8).

TÜFAM bildirim formu iki şekilde temin edilebilir: (i) TÜFAM internet sitesindeki "sağlık mesleği mensupları için bilgiler" ya da "formlar" kısmından; (ii) sağlık kuruluşunun internet sitesinden veya basılı materyali olarak (8). Bir sağlık meslek mensubu AİR'den şüphelendiğinde öncelikle TÜFAM bildirim formunu (Tek bir hastada belli bir zaman noktasında belli bir ilaca karşı gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonu bildirirken kullanılan form) doldurmalıdır (6). Bu yapılırken asgari raporlanabilme kriterlerine

riayet edilmelidir (10). Bildirimlerde asgari olarak tanımlanabilir bir raportör, tanımlanabilir bir hasta, şüpheli bir advers reaksiyon ve şüpheli bir ilaç yer almalıdır (10).

Y2'nin 4'üncü ve 21'inci maddelerine göre doldurulan form dört şekilde TÜFAM'a ulaştırılabilir (6, 8): i) Formlar faks (0312 218 35 99), e-posta (tufam@titck.gov.tr) veya posta adresine yollanmak suretiyle doğrudan TÜFAM'a yollanabilir ya da telefon (0 800 314 00 08'i 09:00-18:00 saatleri arasında arayarak) aracılığı ile bildirilebilir, ii) TÜFAM internet sitesinden "online" başvuru yapılabilir, iii) hastanenin Farmakovijilans İrtibat Noktası aracılığıyla TÜFAM'a yollanabilir, iv) ruhsat sahibine bildirilebilir.

Bildirimler TÜFAM'a ulaştıktan sonra vaka bir bütün olarak değerlendirilir (8). Eğer bildirimde eksiklikler varsa ya da vakayı değerlendirmek için ilave bilgiler gerekiyorsa bunlar saptanır ve bildirim yapan kişiye dönülerek eksiklikler tamamlanmaya çalışılır (8). TÜFAM tarafından advers reaksiyon ile ilaç arasındaki ilişkinin derecesinin tespiti yani nedensellik değerlendirmesi yapılır (Aşağıya bakınız) (8). Vakanın değerlendirilmesinde bildirim kalitesi önemli bir parametredir (8). Formda yer alan bilgilerin tutarlılığı, bilgilerin doğru ve tam olarak forma aktarılması, yukarıda yer alan bilgilerin mümkün olduğunca tam olarak doldurulması sağlıklı bir nedensellik değerlendirmesi yapılmasını sağlar (8). TÜFAM tarafından nedensellik değerlendirmesi yapılırken araştırılan bir diğer bilgi de daha önce aynı advers reaksiyonun dokümanite edilip edilmediğidir (8). Öncelikle advers reaksiyonun ilacın kısa ürün bilgisinde yer alıp almadığına bakılır (8). İlacın kısa ürün bilgisinde yer almayan advers reaksiyonlar için öncelikle TÜFAM veri tabanı, DSÖ'nün global bireysel güvenilirlik raporu veri tabanı (VigiBase) ve ilaç bilgi kaynaklarında daha önce raporlanan benzer vakalar olup olmadığı kontrol edilir (8). Nedensellik değerlendirilmesinin ardından advers reaksiyon TÜFAM veri tabanına kaydedilir (8). Vakanın veri tabanına kaydı sırasında advers reaksiyonlar, ilaç endikasyonları ve laboratuvar bulguları dünya genelinde kullanılmakta olan bir sözlük (MedDRA) kullanılarak standart bir terminolojiye göre kodlanır. Standart terminoloji kullanımı veri analizi yapabilmek için gereklidir (8). Eğer kanıtlar bir problem olduğuna işaret ediyorsa TÜFAM TITCK'e tavsiye kararını göndermektedir (3).

Yapılan değerlendirmenin ardından Kurum farmakovijilansla ilgili durumlarda Y2'nin 24'üncü maddesindeki işlemlerden uygun olanları başlatır ve bunu ruhsat sahibine bildirir (6): (i) Ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışması yapılması, (ii) riski en aza indirecek tedbirlerin uygulanması, (iii) ruhsatın askıya alınması, iptali veya ruhsatın geçerlilik süresinin uzatılmasının reddi, (iv) ilaç tedarikinin yasaklanması, (v) yeni kontrendikasyon ilavesi, önerilen dozun azaltılması ve endikasyon kısıtlaması gibi ilaç bilgilerinde değişiklik. Ortaya çıkan sinyal sonucunda tavsiye edilen önlemlerin belirlenmesinde ilacın yarattığı risk yanında sağladığı yarar da hesaba katılarak yarar/risk analizi sonuçları, aynı endikasyonda mevcut alternatif tedaviler, ilacın kaldırılmasının hastaların prognozuna nasıl bir

yansıma yapacağı gibi faktörler de dikkate alınır (8). Sinyalin riski fazla bulunmamışsa önlem olarak dozlam değişikliği, veriliş yolu değişikliği, ilaç kutusuna veya kullanma talimatı/kısa ürün bilgisine uyarı konulması gibi önlemler alınabilir (8). Risk büyüdükçe farklı risk minimizasyonu faaliyetleri devreye girebilir ya da ilacın ruhsatının askıya alınması, iptal edilmesi ve piyasadan çekilmesi gerekebilir (8).

UMC biriken uluslararası verileri herhangi bir zararın birden fazla ülkede ortaya çıkıp çıkmadığını keşfetmek için düzenli olarak gözden geçirir (3). Bu raporlar uzmanlar grubu tarafından değerlendirilir ve bir ilacın bir zarara yol açtığı noktadaki kararlar kanıtın gücüne göre alınır (3). Buradaki kanıtlar nadiren nihai karar verdirici niteliktedir (3). İleri araştırma ve tartışma gerektiren bir güvenilirlik sorunu varsa buna resmi dilde sinyal adı verilir (3). UMC daha sonra bulguları ulusal farmakovijilans merkezleri, DSÖ ve kamu ile UMC'nin SIGNAL ve DSÖ'nin Pharmaceuticals Newsletter gibi yayınları dahil çeşitli yollarla paylaşır (3). Amaç üye ülkelerin bulguları kendi kararlarında hesaba katmalarını ve kendi bölgelerindeki hastalarını korumalarını sağlamaktır (3).

Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündürülen ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgiler şeklinde Y2'de tanımlanan sinyalin DSÖ'deki klasik tanımı şudur (6): "Bir advers olay ile bir ilaç arasındaki muhtemel nedensel ilişki ile ilgili raporlanmış bilgi (ilişki daha önceden bilinmemektedir ya da yetersiz dokümanite edilmiştir)" (11). Genellikle bir sinyal üretmek için olayın ciddiyeti ve bilginin kalitesine bağlı olarak birden fazla rapor gerekmektedir (3). Sinyal, onu destekleyen tüm gerekli kanıtlarıyla birlikte riskin/zararın belirsiz ve eksik olarak tanımlandığı bir hipotezdir (3). Sinyal her zaman bir ilaçla bir advers reaksiyon arasındaki şüpheli (uncertain) ilişkinin derecesinin öncül analizidir (3). Bireysel olgu güvenilirlik raporları, yani AİR raporları, kaynaklı kanıtlar nadiren nihai karar verdirici niteliktedir (3). Genellikle sinyal hipotezinin teyidi sıklıkla daha geniş hasta popülasyonlarında yapılan ileri araştırmayı gerektirir (3). Bazen bir sinyal bir müdahalenin yararlı ya da advers etkileri ya da bir ilaç ile bir AİR arasındaki bilinen bir ilişki hakkında ek veya yeni bilgiler üretebilir (3). Bu ek bilgiler etki veya onun uç-noktasının şiddeti aralığı, bir mekanizmanın önerilmesi, bir risk grubunun belirtilmesi, daha riskli bir doz aralığının önerilmesi, bir ilaç grubu etkisi veya belirli bir ilacın etkisizliği hakkında olabilir (3). Ne zaman ki bir advers reaksiyon ile bir ilaç arasında makul bir ilişki olduğuna karar verilir, UMC bu değerlendirmeyi SIGNAL'de yayınlamakla DSÖ programına dahil ülkelerle paylaşır (3). Ardından kamusal olarak erişilebilen DSÖ Pharmaceuticals Newsletter'da yayımlanabilir (3). Ülkelerin düzenleme makamları ileri araştırma yapabilir ve ilacın kullanımını kısıtlayabilir (3).

SONUÇ

Başta yeni olmak üzere tüm AİR'nin izlenmesi,

saptanması ve gerektiğinde müdahale edilmesi hasta ve toplum sağlığı açısından çok önemli bir husustur. Bununla ilintili olarak farmakovijilans sistemlerinin kurulması ve verimli işletilmesi tarafların sorumluluğundadır. Sağlık profesyonelleri de bu taraflardan biri olduğundan bunların konudan haberdar olmaları ve yeterli bir şekilde eğitilmeleri farzdır. Günümüz hekimleri ve diğer sağlık meslek mensuplarının farmakovijilansa ilişkin sorumluluklarından kaçmaları mümkün değildir. Bu nedenle sistemin ana iskeletini bilmek, bildirilmesi gereken AİR'nin farkında olmak ve spontan bildirim noktasında duyarlı olmak bir meslek etiği haline gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Farmakovijilans. Aydınkarahaliloğlu ND, Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları. Kayaalp SO. Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2008, 4. Baskı.
2. World Health Organization: Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions-why health professionals need to take action. Geneva 2002.
3. <https://www.who-umc.org/> (Erişim tarihi: 16/10/2018)
4. Ergün Y, Ergün TB, Toker E, Ünal E, Akben M. Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. Int Health. 2018 Sep 28. doi: 10.1093/inthealth/ihy073.
5. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmî gazete: 22.03.2005/25763.
6. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. Resmî gazete: 15.04.2014/28973.
7. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydınkarahaliloğlu ND. Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. Drugs Real World Outcomes. 2016;3:33-43.
8. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/farmakovijilans> (Erişim tarihi: 28/02/2019)
9. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği (Resmi gazete: 19.01.2005/25705)
10. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu. EK I-Tanımlar (12/06/2014)
11. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. Br Med J. 1992;304:465.

Hipertansiyon ve Erektile Disfonksiyon

Hipertansiyon ve Erektile Disfonksiyon

Orçun ALTUNÖREN¹, Ertuğrul ERKEN², Özkan GÜNGÖR¹, Yasemin COŞKUN YAVUZ³

¹ Doç. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

² Dr. Öğr. Üyesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

³ Dr. Öğr. Üyesi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı, KONYA

Öz

Erektile disfonksiyon hipertansif hastalarda sık görülen bir problemdir. Hipertansiyonun kendisi kadar tedavide kullanılan ilaçların da bu probleme katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak yaygın inanışın aksine özellikle yeni nesil antihipertansif ilaçlar erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkilerde bulunmamaktadır. Hipertansif hastalarda erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz 5 inhibitörleri güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Erektile disfonksiyon, Fosfodiesteraz 5 inhibitörü, Hipertansiyon

Abstract

Erectile dysfunction is a common problem which is seen among hypertensive patients. It is thought that medications used in treatment of hypertension may contribute this problem as well. Contrary to common belief, new generation drugs doesn't produce adverse effect on erectile function. Phosphodiesterase 5 inhibitors can be used safely in treatment of erectile dysfunction in hypertensive patients.

Key Words: Erectile dysfunction, Phosphodiesterase 5 inhibitor, Hypertension

GİRİŞ

Cinsel ilişki için yeterli ereksiyonun sürdürülememesi olarak tanımlanan erektil disfonksiyon (ED) yaşla birlikte sıklığı artan bir problemdir. Özellikle 50 yaş üstünde görülme sıklığı artarken hipertansif hastalarda, obezlerde, diyabetik hastalarda, antidepresan veya beta bloker kullanan hastalarda ve sigara içicilerinde çok daha sık görülmektedir (1). Erektile disfonksiyonun hipertansif bireylerde hipertansif olmayanlara göre daha sık görüldüğü kanıtlanmış bir gerçektir. Yine veriler antihipertansif tedavi alan hastalarda (% 40,4) almayanlardan (% 19,8) daha sık ED görüldüğünü göstermektedir (2-5). Hipertansiyonun kendisi erektil disfonksiyona yol açabildiği gibi kullanılan medikasyonlar ve kan basıncının düşmesine bağlı olarak genital organlardaki perfüzyon yetersizlikleri de patogeneze rol oynamaktadır. Hipertansiyon anjiyotensin 2 gibi vazokatif maddeler, endotel disfonksiyonu ve uzun süreli yüksek kan basıncı maruziyeti sonucu penil arterlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak patogeneze bizzat rol oynar.

HİPERTANSİF HASTADA ED PATOGENEZİ

ED vasküler orjinli bir problemdir. Penil endotelial yatak periferik vasküler sistemin özelleşmiş bir uzantısıdır. Normal homeostazı sürdürmeye yönelik uyarılara diğer vasküler sistemler gibi cevap verir (6). Penis, oksidatif strese ve sistemik Nitrik Oksit (NO) seviyelerine duyarlı vasküler bir organdır. Dolaşan nörotransmitterler, hormonlar ve endotel kaynaklı faktörler vasküler düz kas tonusunu düzenler. Hipertansif hastalarda bu faktörlerdeki değişiklikler vasküler kontraksiyona yol açar. Tüm bunlar ED'nin hipertansif hastalarda daha sık görülmesini açıklamaktadır. Bunun dışında

aterosklerozdan penil damarlar da sistemik damarlar gibi etkilenir. Bu nedenle ED sadece ateroskleroz ile birlikte görülmekle kalmayıp aterosklerozu da şiddetle predikte eden bir durumdur (7).

ED ve hipertansiyonda vazokonstrüktör maddeler:

Anjiyotensin II (AT II):

AT II, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bir parçası olan kuvvetli vazokonstrüktör özelliklere sahip bir peptittir. Sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. AT II seviyelerinin yüksek olması tuz retansiyonu yanında vasküler tonusu da artırarak hipertansiyon patogenezinde rol alır. AT II erektil disfonksiyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda sistemik AT II seviyelerinin ED'li erkeklerde yüksek olduğu gösterilmiştir. ED'si olan hastalarda kavernoöz kanda sağlıklı kişilere göre AT II seviyeleri yüksek saptanmıştır (8, 9). AT II bu etkilerini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden göstermektedir. AT 2 reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyona AT1 reseptörlerinin uyarılması ise vazokonstrüksiyon, vasküler düz kas hücre proliferasyonu, inflamasyon ve sempatik aktivasyona yol açar. AT1 reseptör blokajının ED'yi düzelttiği görülmüştür (10). AT II penil arter ve kavernoöz vasküler düz kas tonusunda artışa yol açar (11-12).

Endotelin 1:

Endotelin 1 de endotelde sentezlenen vasküler tonus üzerine potent konstrüktör etkileri bilinen bir peptittir. ET A ve ET B reseptörleri üzerinden etki

İletişim: Dr. Orçun Altunören, KSÜ Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.477511

Tel : 0 532 6946517

E-Posta : orcunaltunoren@hotmail.com

Geliş Tarihi : 01.11.2018

Kabul Tarihi : 16.03.2019

eder. Her iki reseptör tipi de kavernoöz endotelde tespit edilmiştir (13-16). Peniste kavernoöz dokuda ET A reseptörleri yoluyla vazokonstrüksiyona yol açar (17,18). ET B reseptörlerinin uyarılması ise NO salınımı yoluyla vazodilatör etkilere yol açar (19). Endotelin 1 sadece penil arterde vazokonstrüksiyon yapmakla kalmaz ayrıca penise kan sağlayan major arter olan pudental arterde vazokonstrüksiyon yaptığı da gösterilmiştir (16,20). Endotelin 1 bundan başka NADPH oksidaz aktivasyonu yaparak reaktif oksijen ürünlerini de artırarak endotelde NO sentezini bozar.

2. Morfolojik değişiklikler:

Hipertansiyonda diğer damarlar gibi penis damarları da morfolojik değişiklikler gösterir. Duvar kalınlaşması, kollejen birikimi ve lümeninde daralma görülür (21-22). Hipertansif hayvanlarda tunika albuginea da incelme, elastik liflerde azalma, ve sinüzoidlerde kollejen liflerde artma gösterilmiştir.

3- Erektil Disfonksiyonda vazodilatatör maddeler:

ED vazokonstrüktör maddelerin yapımında artma veya bu maddelere duyarlılıkta artma sonucu gelişebildiği gibi vazodilatör maddelerde azalma veya duyarsızlık da söz konusudur. Tüm bunlar endotel disfonksiyonunun klasik bulgularıdır.

Nitrik Oksit (NO):

Hipertansif hastalarda reaktif oksijen ürünlerinde artış, endotelial NO sentaz ekspresyonunda azalma gibi sebeplerden dolayı endotel kaynaklı NO düzeylerinde azalma görülür (23-26). Hipertansiyonda oksidan ve antioksidan dengesi bozulmuştur. Reaktif oksijen ürünleri aterogeneze olduğu gibi birçok endotel ilişkili hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Reaktif oksijen ürünleri NO'ı peroksinitrite dönüştürür. Peroksinitrit, NO'e göre daha zayıf ancak yavaş ve uzun süren bir endotel gevşemesi yapar ve inefektif gevşeme sonucu ED oluşur (27-29).

Hidrojen sülfid (H₂S):

H₂S sistatyonin B sentaz (CBS) ve sistatyoninliyaz(CLY) enzimleriyle L-sisteinden oluşur. Eksikliği hipertansiyona katkıda bulunabilir. CLY'nin ilaçlara sekonder ya da genetik olarak inhibisyonu endotel relaksasyonunda bozulma ve hipertansiyona yol açabilir (30). Her iki enzim de penil arter ve korpus kavernozumdaki düz kas hücrelerinde gösterilmiştir. Exojen H₂S verilmesiyle kavernoöz dokuda doza bağlı relaksasyon gösterilmiştir (31). Yine de henüz H₂S'in hangi mekanizmalarla erektil fonksiyona katkıda bulunduğu netlik kazanmamış bir konudur.

EREKTİL DİSFONKSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Kardiyovasküler ilaçların erektil disfonksiyon yaptığına dair yaygın bir inanış mevcut olsa da mevcut veriler bunun böyle olmadığı, birçok ilacın erektil disfonksiyon üzerine olumlu etkileri olduğunu

göstermektedir. Bu konuda özellikle eski beta blokerler ve tiyazid diüretikler suçlanmaktadır. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerde beta bloker ve diüretik almakta olan hastalarda ED daha fazla görülmekteyken anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve anjiotensin reseptör blokerleri'nde (ARB) bu durum gözlenmemiştir (4). 1007 hastanın alındığı gözlemsel bir çalışmada en yüksek ED oranı metoprolol (%49) ve karvedilol'de (%52) gözlenmiştir (32). Hipertansif hastalarda ED'yi değerlendirmek için özel olarak dizayn edilmiş büyük ölçekli çalışmalar mevcut değildir. Hipertansiyon ve erektil disfonksiyon ilişkisi spesifik olarak ED'ye yönelik yapılmamış olan bazı çalışmalardan elde edilmiştir (TOMHS, MRC, TAİM, ALPINE) (33-36). Sadece MR-NOED çalışması özellikle hipertansiyonda ED değerlendirmek için dizayn edilmiş olup nebivolol'ün ED'yi düzeltici etkileri olduğunu göstermiştir (37). TOHMS çalışmasında 5 grup antihipertansif ilaç karşılaştırılmış ve özellikle klortalidon ilk 24 ayda erektil disfonksiyonla ilişkili bulunmuşken çalışmanın 48. ayında bu ilişkinin ortadan kalktığı ve diğer ilaçlardan farklı olmadığı görülmüştür. MRC ve TAİM çalışmalarında diüretiklerin ciddi manada ED üzerine olumsuz etkileri görülmüş, beta blokerler ise diüretikler ile plasebo arasında yer almıştır. Beta blokerler üzerinde tartışma devam etmektedir. Beta blokerler intrinsik sempatomimetik aktivite, vazoaaktif özellikler ve adrenerjik reseptörlere selektivite farklarıyla heterojen bir grup ilaçtır. Nebivolol, karvedilol ve labetalol vazodilatör etkilere sahiptir. ED patogenezinde vazokonstrüksiyon da bulunduğundan bu grup ilaçların olumlu etkileri olacağı beklenmekteyse de bu tam olarak doğru değildir. Örneğin karvedilol'ün eski beta blokerler gibi ED üzerine olumsuz etkileri görülmüştür. Bu konuda yapılmış iki çalışma (38-39) aslında beta blokerlerin olumsuz etkili olmadığını ve bu olumsuz etkilerin plasebo ile azaldığını göstermiş ancak Fogari tarafından yapılmış 3 randomize çalışmada (40-42) beta blokerlerin ED üzerine olumsuz etkileri sağlam verilerle gösterilmiştir. VA coopertaive çalışmasında ise plaseboyla kıyaslandığında beta bloker, hidroklorotiyazid, kalsiyum kanal blokerleri ve ACE inhibitörleri erektil disfonksiyon insidansında artışa yol açmamış hatta düzelmeler göstermiştir (43). Başka bazı çalışmalarda ise santral etkili alfa antagonistler diğer gruplardan farklı olarak erektil disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur (40, 44). Hipertansif ratlarda ACE inhibitörleri ve nebivolol ED üzerine olumlu etki gösterirken kalsiyum kanal blokerleri ve atenolol herhangi bir etki göstermemiştir (45). Yakın zamanda yayınlanan ONTARGET/TRANSCED çalışması (46) ACE inhibitörleri ve ARB lerin ED üzerine etkileri ile ilgili önemli bulgular sağlamıştır. 1549 hastanın değerlendirildiği çalışmada ED prevalansı yüksek riskli hastalarda %55 bulunmuş, hastalar telmisartan, ramipril, bunların kombinasyonu ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. ONTARGET ve TRANCEDENT çalışmasında ilaç grupları arasında fark bulunmamış ve tedavi sonrasında başlangıca göre ED'de kötüleşme olmamıştır. Ancak bu çalışmalarda ACE inhibitörü ve ARB ler beta blokerlerin de olduğu çoklu antihipertansif alan hastalara eklenmiş olup sonuç olarak ACE inhibitörü ve ARB lerin ED üzerine olumlu etkileri olduğunu söylemek için yeterli kanıt yoktur. Yukarıda özetlenen veriler ışığında özetle

eski nesil antihipertansif ilaçlar, özellikle geleneksel beta blokerler ve tiazid diüretiklerin ED üzerine olumsuz etkileri olduğu kanıtlanmış olup, ACE inhibitörü, ARB ve Nebivolol gibi yeni nesil antihipertansif ilaçların ED üzerine nötr hatta olumlu etkiler göstermekte olduğu söylenebilir.

Hipertansiyon tedavisinde etkinliği bilinen non farmakolojik tedavinin erektil disfonksiyon üzerine de olumlu etkileri olabilir. Fiziksel olarak aktif hastalarda erektil disfonksiyon sıklığı daha düşük olmaktadır. Kilo vermenin obes bireylerde erektil disfonksiyonda anlamlı derecede düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (47). Benzer şekilde hipertansif hastalarda düzenli egzersiz programının erektil disfonksiyona olumlu yönde katkı sağladığı gösterilmiştir (48-50). Gupta ve ark'nın yapmış olduğu metaanalizde yaşam tarzı değişikliklerinin IIEF (International Index of Erectile Function-Uluslar arası Eretil Disfonksiyon İndeksi) skorunda anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (51).

Hipertansif hastalarda ED tedavisinde erektil disfonksiyon bir antihipertansif ajan başlandıktan sonra başlamışsa başka bir gruptan antihipertansif ajana geçilmesi düşünülebilir. Antihipertansif tedavi ile birlikte fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE 5) kullanılabilir. Eretil disfonksiyon hipertansiyon ilaçlarına uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden biri olması nedeniyle PDE 5 inhibitörleri antihipertansif tedaviye uyumu da artırmaktadır (52). Ancak bu ilaçları kullanırken dikkat edilmesi gerekli hususlar iyi bilinmelidir. PDE 5 inhibitörleri doğrudan kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etki etmese de cGMP üzerinden periferik vazodilatasyona neden olarak hipotansiyon ve ölümcül ilaç etkileşimlerine yol açabilirler. Sağlıklı genç erkekler de Sildenafil'in kan basıncında ortalama sistolik 8,5 mm hg diyastolik 5,5 mmHg, Verdanafil'in ise sırasıyla 8 ve 7 mmHg düşüşe yol açtığı gösterilmiştir (53). Özellikle alfa adrenerjik bloker ilaçlarla birlikte alındığında ciddi hipotansiyon görülebileceğinden iki ilaç arasında en az 6 saat ara olmasına dikkat edilmelidir. Yine PDE 5 inhibitörlerinin kan basıncı 90/60 mmHg altında olan hastalarda kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır. Nitrat türevi ilaçlar PDE 5 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında ölümcül hipotansiyon gelişebilir. Nitrat kullanan hastalarda PDE 5 inhibitörü kullanılacaksa nitratların kesilmesi, başka bir antianjinal ilaç kullanılması ve PDE 5 inhibitörünün ortalama 24-48 saat sonra kullanılması önerilir (54).

SONUÇ

Eretil disfonksiyon hipertansif hastalarda sık görülen bir problem olup hayat kalitesini bozmasının yanında tedaviye uyumu da azaltan bir faktördür. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların erektil disfonksiyona yol açtığı düşüncesi özellikle yeni nesil ajanların kullanıma girmesiyle birlikte günümüzde geçerliliğini kaybetmiş gibi görünmektedir. PDE 5 inhibitörleri tedavide güvenilir ve etkin bir çözüm olup antihipertansif tedaviye uyumu da artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the Health Professionals Follow-Up Study. *Ann Intern Med* 2003;139:161-8
2. Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens*. 2006;8: 269-74
3. Douma S, Doumas M, Tsakiris A, Zamboulis C. Male and female sexual dysfunction: Is hypertension an innocent bystander or a major contributor? *Rev Bras Hypertens*. 2007;14: 139-47
4. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, Grigorakis A, Papadopoulos A, Hounta A, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl*. 2006;27: 469-77
5. Doumas M, Tsiodras S, Tsakiris A, Douma S, Chounta A, Papadopoulos A, et al. Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens*. 2006;24: 2387-92
6. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2010; 7: 445-75.
7. Chew KK, Finn J, Stuckey B, Gibson N, Sanfilippo F, Bremner A, et al. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med*. 2010; 7: 192-202
8. Jin LM. Angiotensin II signaling and its implication in erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2009; 6: 302-310
9. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, et al. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology*. 2001; 58: 805-810
10. Yang R, Yang B, Wen Y, Fang F, Cui S, Lin G, et al. Losartan, an Angiotensin type I receptor, restores erectile function by downregulation of cavernous renin-angiotensin system in streptozocin-induced diabetic rats. *J Sex Med*. 2009; 6: 696-707
11. Comiter CV, Sullivan MP, Yalla SV, Kifor I. Effect of angiotensin II on corpus cavernosum smooth muscle in relation to nitric oxide environment: in vitro studies in canines. *Int J Impot Res*. 1997; 9: 135-40
12. Ertemi H, Mumtaz FH, Howie AJ, Mikhailidis DP, Thompson CS. Effect of angiotensin II and its receptor antagonists on human corpus cavernous contractility and oxidative stress: modulation of nitric oxide mediated relaxation. *J Urol*. 2011; 185: 2414-20
13. Saenz de Tejada I, Carson MP, de las Morenas A, Goldstein I, Traish AM. Endothelin: localization, synthesis, activity, and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol*. 1991; 261: 1078-85

14. Holmquist F, Kirkeby HJ, Larsson B, Forman A, Alm P, Andersson KE. Functional effects, binding sites and immunolocalization of endothelin-1 in isolated penile tissues from man and rabbit. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 261: 795–802
15. Dai Y, Pollock DM, Lewis RL, Wingard CJ, Stopper VS, Mills TM. Receptor-specific influence of endothelin-1 in the erectile response of the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279: 25–30
16. Carneiro FS, Giachini FR, Lima VV, Carneiro ZN, Nunes KP, Ergul A, et al. DOCA-salt treatment enhances responses to endothelin-1 in murine corpus cavernosum. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008; 86: 320–8
17. Granchi S, Vannelli GB, Vignozzi L, Crescioli C, Ferruzzi P, Mancina R et al. Expression and regulation of endothelin-1 and its receptors in human penile smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod.* 2002;8: 1053–64
18. Wingard CJ, Husain S, Williams J, James S. RhoA-Rho kinase mediates synergistic ET-1 and phenylephrine contraction of rat corpus cavernosum. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285: 1145–52
19. Ari G, Vardi Y, Hoffman A, Finberg JP. Possible role for endothelins in penile erection. *Eur J Pharmacol.* 1996; 307: 69–74
20. Allahdadi KJ, Hannan JL, Tostes RC, Webb RC. Endothelin-1 induces contraction of female rat internal pudendal and clitoral arteries through ET(A) receptor and rho-kinase activation. *J Sex Med.* 2010; 7: 2096–103
21. Jiang R, Chen JH, Jin J, Shen W, Li QM. Ultrastructural comparison of penile cavernous tissue between hypertensive and normotensive rats. *Int J Impot Res.* 2005; 17: 417–23
22. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Compagnie S, Kern P, Sivan V et al. Erectile dysfunction: an early marker for hypertension? A longitudinal study in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288: 276–83
23. Costa C, Virag R. The endothelial-erectile dysfunction connection: an essential update. *J Sex Med.* 2009; 6: 2390–404
24. Jin L, Lagoda G, Leite R, Webb RC, Burnett AL. NADPH oxidase activation: a mechanism of hypertension-associated erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008; 5: 544–51
25. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12: 267–75
26. Ushiyama M, Kuramochi T, Yagi S, Katayama S. Antioxidant treatment with alpha-tocopherol improves erectile function in hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2008; 31: 1007–113
27. Agarwal A, Nandipati KC, Sharma RK, Zippe CD, Raina R. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction. *J Androl.* 2006; 27: 335–47
28. Packer MA, Scarlett JL, Martin SW, Murphy MP. Induction of the mitochondrial permeability transition by peroxynitrite. *Biochem Soc Trans.* 1997 25: 909–14
29. Khan MA, Thompson CS, Mumtaz FH, Mikhailidis DP, Morgan RJ, Bruckdorfer RK, et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *World J Urol.* 2001; 19: 220–4
30. Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K et al. H2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science.* 2008; 322: 587–90
31. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, et al. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 4513–8
32. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, Fácila L, Bertomeu-González V, Conthe P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockers agents. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28: 15–22
33. Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension.* 1997;29: 8–14
34. Medical Research Council Working Party on mild to moderate hypertension, report of 1981. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet.* 1981;2: 539–43
35. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM study. *Ann Intern Med.* 1991;114:613–20
36. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation (ALPINE study). *J Hypertens.* 2003;21: 1563–74
37. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR-NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34: 327–31
38. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24: 1928–32
39. Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology.*

- 2009;112:174-7
40. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, Marasi G, Mugellini A, Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 2001;14: 27-31
 41. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 58: 177-80
 42. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Mugellini A, Poletti L, Lusardi P. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens*. 1998;11: 1244-7
 43. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328: 914-21
 44. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003;17: 515-21
 45. Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14: 285-92
 46. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile Dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation*. 2010;121:1439-46
 47. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2978-84
 48. Hannan JL, Maio MT, Komolova M, Adams MA, et al. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors. *J Sex Med*. 2009;6: 254-61.
 49. Lamina S, Okoye CG, Dagogo TT. Therapeutic effect of an interval exercise training program in the management of erectile dysfunction in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2009; 11: 125-129
 50. Claudino MA, Delbin MA, Franco-Penteado CF, Priviero FB, De Nucci G, Antunes E, et al. Exercise training ameliorates the impairment of endothelial and nitrenergic corpus cavernosum responses in diabetic rats. *Life Sci*. 2011;88: 272-7
 51. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction. *Arch Intern Med*. 2011;171:1797-803
 52. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J*. 2013;34: 2034-46
 53. Lee M. Focus on phosphodiesterase inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in older men. *Clin Ther* 2011;33: 1590-608
 54. Kloner RA, Henderson L. Sexual function in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;111:1671-76

e-ISSN: 2547 - 9598
ISSN: 1303 - 6610

KSU MEDICAL JOURNAL

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Yıl / Year: 2019 Cilt / Volume: 14 Sayı / Number: 3