

*Journal of Human Rhythm*  
*2019;5(4)*



**Journal of  
Human Rhythm**

e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 5

Sayı / Issue: 4

Aralık / December: 2019



Değerli meslektaşlarım ve sevgili okurlarımız

Dergimiz yayın hayatının 5. yılının son sayısı ile karşınızdayız.

Bu sayımızda; birbirinden değerli araştırma makaleleri, derleme yazıları ve olgu sunumları ile bu yılı tamamlıyoruz.

Dergimiz tıbbın hemen hemen her alanından yayın kabul etmeye devam etmekte olup özellikle İngilizce yazılan makalelere öncelik verilmektedir.

Dergimiz tamamen ücretsiz bir şekilde araştırmacıların makalelerini basmaktadır.

Journal of Human Rhythm, önümüzdeki 5 yıl içinde Türk Tıp Dizini, Pub-Med, ESCI ve sciexpended gibi indekslerde taranmayı hedeflemektedir.

Bu süreçte yayın kalitesinde şu ana kadar koyduğu hedefleri daha da yükselterek 3 ayda bir yayınlanmaya, belli konulara odaklanmış özel sayılar çıkarmaya, belli kongrelerin bildiri özetlerini yayınlamaya devam edecektir.

Doç. Dr. Cemil BİLİR / Editör



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

**Baş Editör**

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

**Editör**

Doç. Dr. Cemil Bilir

**Editör Kurulu**

Selcuk Yaylacı, MD: Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Internal  
Medicine, Sakarya, Turkey

Can Sarisozen: Post Doctoral Associate, Northeastern University, Center For Pharmaceutical  
Biotechnology and Nanomedicine, Boston, USA.

Jaiyi Pan: Northeastern University | NEU, Department of Pharmaceutical Sciences ,  
Northeastern University, Center For Pharmaceutical Biotechnology and Nanomedicine,  
Boston, USA.

Erhan Tenekecioglu: University of Health Sciences, Bursa Research and Education Hospital,  
Bursa, Turkey



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

### **Bilimsel Danışma Kurulu**

- Ahmet Bilici; Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Ali Fuat Erdem; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon ABD  
Ali Tamer; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Arif Serhan Cevrioğlu; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Attila Önmez; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Cahit Bilgin; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD  
Can Sarısozen: Post Doctoral Associate, Northeastern University, Center For Pharmaceutical Biotechnology and Nanomedicine, Boston, USA.  
Ceyhun Varım; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Dinçer Aydın; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Emel Gönüllü; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Romatoloji BD  
Emrah Kağan Yaşar; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahisi ABD  
Erhan Tenekecioglu; University of Health Sciences, Bursa Research and Education Hospital, Bursa, Turkey  
Ersan Tatlı; Sakarya Özel Adatıp Hastanesi Kardiyoloji  
Ertuğrul Güçlü; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD  
Fahri Yılmaz; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD  
Fatih Altıntoprak; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Fatma Behice Cinemre; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD  
Fehmi Çelebi; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Feyyaz Özdemir; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Gökhan Demiral; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD  
Hakan Cinemre; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Hamad Dheir; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Nefroloji BD  
Harun Kılıç; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD  
Havva Belma Koçer; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Hüseyin Engin; Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Hüseyin Eren; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD  
Jaiyi Pan: Northeastern University | NEU, Department of Pharmaceutical Sciences , Northeastern University, Center For Pharmaceutical Biotechnology and Nanomedicine, Boston, USA.  
Kerem Karaman; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Kerim Tülüce; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi ABD  
Mahmut Sinan Yılmaz; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları ABD  
Mehmet Akif Çakar; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD



# JOURNAL OF HUMAN RHYTHM

e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4

Aralık / December: 2019

- Mehmet Emin Büyükkoruoğlu; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD  
Mehmet Güven; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları ABD  
Mehmet sühha bostancı; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Metin Ercan; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Mustafa İhsan Uslan; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Gastroeneteroloji BD  
Mustafa Öncel; Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD  
Nermin Akdemir; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Oğuz Karabay; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD  
Orhan Ünal; Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Ömer Fatih Ölmez; Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Özkan Güneş; Oberarzt - BDH-Klinik Vallendar  
Pelin Tanyeri; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD  
Ramazan Akdemir; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD  
Ramazan Şekeroğlu; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD  
Saadettin Kılıçkap; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Sabri Çolak; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Savaş Sipahi; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Nefroloji BD  
Selçuk Özden; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD  
Selçuk Yaylacı; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD  
Serbülent Gökhan Beyaz; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon ABD  
Serdar Olt; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
Süleyman Kaleli; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD  
Tayfun Temiz; Facharzt für Innermedizin Praxis Neckarstadtwest Fröhlichstraße 62, Mannheim  
Teslime Ayaz; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
Ümmügül Üyetürk; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji BD  
Yakup Tomak; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon ABD





e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

### **Dil Editörü, Ön Kontrol Danışmanı**

Hakan Cinemre

Selçuk Yaylacı

Cemil Bilir

İbrahim Vedat Bayoğlu

İlhan Hacıbekiroğlu

Hamad Dheir

### **İletişim Kurulacak Kişi**

Cemil Bilir, Editör

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Email: cemilbilir@sakarya.edu.tr

Telefon: (+90)0535-253-5124

Selçuk Yaylacı, Editör Yardımcısı

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Email: yaylakis@hotmail.com

Telefon: (+90)0506-287-9796

Editorial Office – Journal of Human Rhythm

Responsible Editor: Ramazan Akdemir – Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat: 4, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, 54290, Turkey. E-mail: manuscriptjhr@gmail.com ISSN: 2149-455X



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

#### Genel Bilgiler

Journal of Human Rhythm uluslararası bir dergidir. Gözlemsel çalışmalar, deneysel araştırmalar, klinik araştırmalar, vaka raporları, Tıptaki simgeler, uzman konsültasyonları, editöre mektup ve incelemeler de dahil olmak üzere tıbbın tüm alanlarından orijinal, hakemli dergileri üç ayda bir yayımlanır.

Journal of Human Rhythm'e gönderilen makaleler başka bir yere sunulmamalıdır. Tüm yazıların yayınlanmadan önce ayrıntılı bir dil ve biçim kontrolü yapılmıştır. Eğer yazılar yazarlara bilgi için uygun değilse ve aynı zamanda dil düzenlemeye ihtiyaç duyarsa, ilgili yazara geri gönderilir. İnsan vücudu üzerindeki fizyoloji inceleyen, mevsimsel ve diğer ritmik değişikliklerin organ sistemlerine etkilerini içeren yazılar öncelikle kabul edilmektedir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, 6 haftada karara varılır.

Yeni ve düzeltilmiş yazılar ve yazı işleri bürosuna yazışmalar için adres:

Makale Ofisi - İnsan Ritim Dergisi

Editör Şef: Ramazan AKDEMİR - Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat: 4, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, 54290, Türkiye.

İletişim: [manuscriptjhr@gmail.com](mailto:manuscriptjhr@gmail.com)

ISSN: - Ek. ISSN: 2149-455X

Etik İnsanları ilgilendiren tüm çalışmalar, çalışmanın yapıldığı yerdeki etik kurullarının onayına ve tüm kişilerin bilgilendirilmiş onamlarına ihtiyaç duyar.

#### Dergi Makale Bölümleri

**Editörden:** Editör 1.500 kelimeyle ve 20 referansla sınırlıdır ve yayınlanan verilere dayanarak yazarın kararını verir.

**Orijinal Araştırma Yazısı:** Orijinal veya klinik bilimsel bulguları bildiren makale 4.000 kelimeyi, altı şekil veya tabloyu geçmemeli ve 40'dan fazla referans içermemelidir. Türkçe ve İngilizce özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Tüm özetler amaç, materyal ve method ve sonuç olarak yapılandırılmalıdır.

**Uzman Danışmanlığı:** Bu, bir öğretim amacı ile yazılmış ve hastanın klinik karar verme ve tedavisi ile ilgili açık görüşler sunan vaka raporudur. Orijinal bilimsel makalelerin gerekliliklerine uymalıdır.

**Görüş:** Yazarın herhangi bir konu, prosedür veya tedavide speküle edileceği şekilde editörler kadar yer verilen görüşlerdir.

**Vaka Raporları:** Klinik uygulamayla ilgili belirli noktaları gösteren ve tartışan vaka raporları yayınlanacaktır. Makaleler resim gibi herhangi bir kanıt içermez veya benzeri raporlar yayınlanmaz. Olgu sunumlarında en fazla üç yazar, 1,500 kelime, 10 referans ve 2 rakam ve / veya tablo bulunmalıdır. Bir özet (150 kelimeye kadar) sağlanmalıdır.

**Makale İncelemeler:** Makaleleri, alanında uzman kişiler tarafından tartışılan genel tıbbi bir soruna ilgilidir. Konu, geniş bir okuyucu kitlesine ilgi duymalı ve önemli tıbbi sonuçları içermelidir. Yazarlar konuyu tarihsel bir perspektiften ele almalı, ancak incelemenin kapsadığı alanda son gelişmelere öncelik vermemelidir.

**Tıpta Görüntüleme:** Bu kategori, elektrokardiyogramlar, ekokardiyogramlar, x ışınları, taramalar veya patoloji örnekleri gibi açıklayıcı tıbbi görüntüler içindir. Resim, en fazla 250 kelime olmalıdır.

**Editöre Mektup:** Journal of Human Rhythm, son altı ay içerisindeki mektupları kabul eder. Mektuplar çift aralıkla yazılmalı ve 600 kelimeyi ve altı referans uzunluğunu geçmemelidir. Bütün yazarlar mektubu imzalamalıdır.

**Kitap Eleştirileri:** Journal of Human Rhythm tıp alanındaki seçili kitapları inceler. Kitap rewievları yazar tarafından Journal of Human Rhythm Editorial Office'e gönderilmelidir.

**Makale hazırlama:** Tüm yazılar, <http://www.icmje.org/> adresinde (Ekim 2004'de güncellenir) bulunan Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Kurulu tarafından "Biyomedikal Dergilere Sunulan Yazıların Tekdüzen Gereksinimleri" nde açıklanan şekilde hazırlanmalı ve sunulmalıdır. Buna ek olarak, yazarlar sistematik incelemeler ve meta-analiz raporlarını hazırlarken PRISMA Beyanına ([http:// www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)) danışmalıdırlar ve CONSORT Bildirgesi (<http://www.consort-statement.org>) randomize kontrollü çalışmaların raporlarının hazırlanmasında kullanılmaktadır.

Metin, referanslar, fi gürleri, görüntüler ve tablolar dahil olmak üzere tüm yazılar İngilizce / Türkçe olarak 1 kopyasını e-posta adresine gönderilmelidir. İngilizce yazılar için Türkçe özet ve Türkçe yazılar için İngilizce özet gerekmektedir.



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

Makale, iki taraflı, her iki tarafa en az 2.5 cm kenar boşluğu ile klavye ile yazılmış olmalıdır. Makaleler, (1) başlık sayfası, (2) özet (veya vaka raporları için özet), (3) metin, (4) uygun alıntılar alındığında, (5) tartışılan konular, (6) referanslar, (7) başlıkları ve şekiller olan tablolar ve rakamlar.

**Yazarlık ve Telif Hakkı:** Yazarlar, yazar olarak listelenen tüm kişilerin yazılarını hazırlamaya katkıda bulduklarını ve listelenen yazarlardan başka hiçbir kişi veya kişinin hazırlanmasında önemli katkıda bulunmadığını şart koşan, tüm yazarlar tarafından imzalanmış ayrı bir kapsam mektubu sunmalıdır. Yazarlar, yayına kabul edilen makalelerin telif hakkı Canadian Society for Clinical Investigation'a aktarılmalıdır. Yayınlanan makalelerin giriş mektubu önceden basılmış materyal veya konuyu açıklayan örnekleri tanımlamaya izin veren kelimeleri içermelidir. Giriş yazısı, basım masraflarının kabul edildiğini kabul etmeli, üç (3) yorumcu önermeli ve telif hakkının CIM'e imzalandığına dair anlayışa sahip olduğunu kabul etmelidir. Klinik Araştırmalar Etik kurula uygun olmayan insanlar üzerinde yapılacak olan klinik çalışma yayına kabul edilmeyecektir. Hayvanlar üzerinde yapılacak olan çalışmalar hayvan etik kurulundan geçmeden yayınlanamaz.

**Özerklik ve gizlilik:** Hastaların onamı alınmadan özeli ifşa edilmemelidir. Hastanın adı ve dosya numarası gibi kimlik bilgileri yazılmamalı, fotoğraf ve soy ağacı gibi bilgiler tıbbi gereklilik olsa dahi hasta veya velisinin onamı olmadıkça basılmamalıdır. Aydınlatılmış onamda hasta ile ilgili bilgilerin basılmasının onayı yer almalıdır.

**Başlık Sayfası** (Sayfa 1, ancak numara verme): Başlık sayfası 50 karakterden daha kısa bir kısa başlık, yazarların tam ve soyadları, ünvanları, çalıştıkları hastaneler ve akademik ünvanları içermelidir. Yazışmalar için adres değişikliği olmuşsa son adreste yazarın tam adı, adresi, telefon, faks numarası ve e-posta adresi yeniden yazışma adresine gönderilmelidir.

**Sonraki Başlıklar:** Sonraki başlıklar 2-6 kelime arasında ilk sayfada olmalıdır. ÖZET (Sayfa 2) Orijinal bilimsel makalelerin yazarları, aşağıdaki başlıklar altında en fazla 250 kelimedenden oluşan bir özet sunmalıdır: Amaç (çalışma gereksinimi açıklayın), Yöntemler ve Sonuçlar (yöntemlerin kısa açıklaması ve önemli sonuçların sunulması), Tartışma (konu ile ilgili bilgileri destekleyen iddialar).

**Abstract (Page 2):** Olgu sunumları, ana noktaları 150 kelimeyle özetleyen bir özet oluşturmaktadır. Özette referans kullanmayın ve kısaltmalar fazla sayıda kullanmayın. **Anahtar Kelimeler:** En fazla 6 anahtar kelime olmalıdır.

**Metin:** Metin yeni bir sayfada başlamalı ve bölümler halinde düzenlenmelidir: Giriş, Yöntemler, Sonuçlar, Tartışma. Kalın, küçük harf ve italik başlıklar kullanarak uygun başlıkları ve alt başlıkları yapılmalıdır. Metinde ilk kez belirtildiği üzere şekil ve tabloları sayısal sırayla gösteriniz (Şekil 1, Şekil 2, Tablo 1). İlaçlar için jenerik ismi kullanılmalıdır. Hastalara baş harfleri ile değil numaralandırma (örneğin hasta 4) ile adlandırılmalıdır. Kısaltmalar SI üniteleri ile tanımlanmalıdır. Kan basıncı mm Hg olarak verilmelidir. Makale sonuna referanstan önce ilaç, ödenek, ekipman desteklerinin ayrıntıları yazılmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında fi kir ayrılığı varsa belirtilmeli yoksa "çıkar çatışması yoktur" yazısı eklenmelidir.

**Referanslar:** Metin içindeki referanslar Kaynaklar metinde görüldükleri gibi sıralı olarak numaralandırılmalıdır. Metindeki referans numaraları üst yazı olarak (parantez içermez) verilmelidir. Referans listesindeki referanslar Index Medicus'un Ulusal Tıp Kütüphanesi stiline göre süreli yayınların başlıklarını kısaltın. Her referansta her yazarın belirtilmesi gerekir. Yazarın baş harflerinden sonra periyodları kullanmayın.

**Dergi Makaleleri – Örnek:** Soyadı RS, Soyadı FW, Soyadı GR, Soyadı AJ. Makale başlığı. Kısaltılmış gazete başlığı 2008; 52: 228-34. Et.al'ı kullanın. referans dörtten fazla ada sahipse.

**Kitapta Bölüm – Örnek:** Soyad SY. Bölüm başlığı. In: Soyadı MM, ed. Kitap başlığı. Yayınevi, Şehir, 2008: 228-34. Özet / tamamlayıcı - Örnek Soyadı R, Soyadı F. Makale başlığı (soyut). Kısaltılmış gazete başlığı 1996; 52 yardımcı 3:48.

**Şekiller:** Şekil açıklamaları, ayrı sayfalarda çift aralıklarla yazılmalıdır. Rakamlarda görünen kısaltmalar her şeklin sonunda yazılmalıdır. Daha önce basılan herhangi bir materyal için yayıncılardan yazılı izin alınmalıdır.

**Figürler:** Figürler netlik için gerekli sayıyla sınırlandırılmalıdır. Resimler, tablolarda veya metinde verilen verileri taklit etmemelidir. Renkli olarak sunulan resimler renkli olarak basılacaktır.

**Tablolar:** Tablolar açıklayıcı olmalıdır ve veriler metni tekrar etmeyecek şekilde eklenmelidir. Tablolar, tablonun numarası ve başlığı tablonun üstünde ve açıklayıcı notlarla birlikte ayrı sayfalara çift aralıklarla yazılmalıdır. Tablonun numaraları Arabic olmalı ve metinde sırayla numaralandırılmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar dipnot edilmelidir ve alfabetik olarak açıklanmalıdır.

**Bütçe:** Renkli yazdırma maliyetinin bir kısmı yazardan tahsil edilecektir. Yazarın maliyetleri, renk rakamlarının maliyeti ve yeniden yazdırma maliyetini içerir (asgari miktar elli tekrar baskıdır). Tekrarlayan basımlar için yazarlara fatura gönderilecektir. Sayfa ücreti yok.





e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

#### Basım Mektubu

Makale sunumunun bir parçası olarak, eşlik eden bir mektupta şunları belirtmelidir:

1. Çalışmanın tasarımı ve yürütülmesi tüm yazarlar tarafından gerçekleştirilmeli,
2. Makale tüm yazarlar tarafından yazılmış, okunmuş ve onaylanmış olmalı,
3. Bu materyal daha önce veya kısmen yayınlanmamış olması ve başka yerlerde yayınlanması düşünülmeli,
4. Sayfa ücretlerinin kabul edildiğini kabul edildiği,
5. Üç (3) yorumcu önerilmesi,
6. Telif hakkının CIM'e imzalandığına dair bir anlayış olduğunun beyan edilmesi.
7. Çalışma ve olası çıkar çatışmaları için maddi destek açıklanması gerekmektedir.

**Scope:** Journal of Human Rhythm is an international journal. It publishes three months original, peer-reviewed articles from all areas of medicine Health Sciences including observational studies, experimental investigations, clinical trials, case reports, Images in Medicine, expert consults, letter to the editors and reviews. Papers submitted to Journal of Human Rhythm should not be submitted elsewhere. All manuscripts underwent a detailed language and format check before. If manuscript does not suitable for information for authors and also needs the language editing, sent back to the corresponding author. The manuscripts dealing with the biological rhythms in human body, effects of seasonal and other rhythmic changes on organs systems are preferentially accepted.

All manuscripts submitted to the journal reach the final decision within 6 weeks.

Address for new and revised manuscripts and correspondence to the editorial office:

#### Editorial Office – Journal of Human Rhythm

Editor-in Chief: Ramazan AKDEMİR – Tıp Fakültesi Morfoloji Binası, Kat:4, Korucuk, Adapazarı, Sakarya, 54290, Turkey.

Contact: [manuscriptjhr@gmail.com](mailto:manuscriptjhr@gmail.com)

ISSN: - Suppl. ISSN: 2149-455X

**Ethics:** All Studies involving human subjects need their written local ethical committee approval where the study is performed and informed consent from the all subjects.

#### Journal Article Categories

**Editorials:** Editorials are limited to 1,500 words and 20 references and give the judgment of the writer based on published data.

**Original Scientific Manuscripts:** Manuscripts reporting original basic or clinical scientific findings should not exceed 4,000 words, six figures or tables, and have no more than 40 references. Authors should also provide Turkish and English abstract of up to 250 words. All abstracts must be structured as aim, material and methods, results and conclusion.

**Expert Consults:** It is a structured case report which was written a teaching purpose and make clear standpoints with regard to clinical decision-making and treatment of the patient. It should conform to the requirements of original scientific papers.

**Viewpoints:** Viewpoints are of the same length as editorials but are designed to let the author speculate on the value of any subject, procedure or treatment.

**Case Reports:** Case reports will be published which illustrate and discuss particular points that are relevant to clinical practice. Manuscripts do not include any proof such as image or similar reports will not be published. Case reports should have no more than three authors, 1,500 words, 10 references and 2 figures and/or tables. A summary (up to 150 words) should be supplied.

**Review Articles:** Review articles concern a general medical problem, which is discussed by experts in the field. The topic should be of interest to a large readership and have important medical implications. The authors should consider the subject from a historical perspective but give priority to recent developments in the field covered by the review.

**Images In Medicine:** This category is intended for illustrative Medical images such as electrocardiograms, echocardiograms, x rays, scans or pathology specimens. The picture may be emphasized in a 250-word legend.

**Letters To The Editor:** Journal of Human Rhythm welcomes letters commenting on papers published in the journal in the previous six months. Letters should be typed in double spacing and not exceed more than 600 words and six references in length. All authors should sign the letter.



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

**Book Reviews:** Journal of Human Rhythm will review selected books in medicine. Authors interested in having a book reviewed should send a copy to the Journal of Human Rhythm Editorial Office.

**Manuscript preparation:** All manuscripts must be prepared and submitted in the manner described in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" by the International Committee of Medical Journal Editors available at <http://www.icmje.org/> (updated October 2004). In addition, authors should consult the PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org>) when preparing reports of systematic reviews and meta-analyses and the CONSORT Statement (<http://www.consort-statement.org>) when preparing reports of randomized controlled trials. Submit 1 copy in English/Turkish of the entire manuscript including text, references, figures, legends and tables via e-mail. English manuscripts must contain a Turkish abstract and Turkish manuscript should contain an English structured abstract. The manuscript should be typewritten, double-spaced, with at least 2.5 cm margin on all sides. Articles should be arranged as follows (1) title page, (2) abstract (or summary for case reports), (3) text, (4) when appropriate acknowledgment, (5) conflict of interest, (6) references, (7) tables and figures with titles and legends.

**Authorship and Copyright:** Authors must submit a separate Covering Letter, signed by all authors, stipulating that all persons listed as authors have contributed to preparing the manuscript, and that no person or persons other than the authors listed have contributed significantly in its preparation. Authors will be asked to transfer copyright of articles accepted for publication to the Canadian Society for Clinical Investigation. The Cover Letter of submitted manuscripts should be accompanied by letters granting permission to reproduce previously published materials or to use illustrations that may identify subjects. The cover letter must acknowledge acceptance of page charges, suggest three (3) reviewers, and acknowledge the understanding that copyright is being signed over to CIM. Manuscripts describing investigations carried out in humans will not be accepted for publication unless the text states, at the beginning of the Methods section, that the study has been approved by, and carried out according to the instructions of the author's institutional Human Investigations or Ethics Committee. Reports of investigations in animals will not be accepted for publication unless the text states that the author's institutional Animal Investigation Committee approved the study.

**Privacy and Confidentiality:** Patients have a right to privacy that should not be infringed without informed consent. Identifying information, including patients' names, initial, or hospital numbers should not be published in written description, photographs and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that a patient who is identifiable be shown the manuscript to be published.

**Title Page (Page 1, but do not number):** The title page should include a short title of less than 50 characters, the authors' full first and last names, degree(s), hospital and academic affiliations. Under the heading, "Address for correspondence", give the full name, address, telephone, fax number and E-mail address of the corresponding author, and address for reprints if different from address for correspondence.

**Running Title:** A running head consisting of 2 to 6 words should be added on the first page.

**Abstract (Page 2):** Authors of original scientific papers must supply a structured abstract of no more than 250 words under the following headings: Aim (describe justification of the study), Methods and Results (brief description of methods and presentation of significant results), Conclusions (make only claims that are supported by data in the paper). For case reports provide an unstructured abstract summarizing the main points in 150 words. Do not cite references in the abstract and limit the use of acronyms and abbreviations.

**Keywords (Page 2):** Supply up to 6 keywords.

**Text:** The text should begin on a new page and should be organized into sections: Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusion. Provide appropriate headings and subheadings using the hierarchy of headings bold, small caps, and italic. Cite illustrations and tables in numerical order (Fig. 1, Fig. 2, Table 1) as they are first mentioned in the text. For drugs use the generic name. Patients must be identified by numbers (for example, patient 4), not by their initials. Abbreviations should be defined when they first appear. Measurements must be given in SI units. Blood pressure should be given in mm Hg. Put acknowledgments and details of support in the form of grants, equipment, or drugs at the end of the text, before the references.

**Conflict Of Interest:** All authors must explicitly mention any potential conflict of interest. If there are no conflicts of interest, please insert 'none declared'.



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

**References:** References in the text References must be numbered sequentially as they appear in the text. Reference numbers in the text must be given as superscripts (without brackets). References in the reference list Abbreviate titles of periodicals according to the style of Index Medicus, National Library of Medicine. All authors should be cited in each reference. Do not use periods after the author's initials.

**Journal Articles – Example:** Surname RS, Surname FW, Surname GR, Surname AJ. Article title. Abbreviated journal title 2008; 52: 228-34. Use et.al. if reference has more than four names.

**Chapter in book – Example:** Surname SY. Chapter title. In: Surname MM, ed. Book title. Publisher, City, 2008: 228-34.

**Abstract/supplement – Example:** Surname R, Surname F. Article title (abstract). Abbreviated journal title 1996; 52 suppl 3:48.

#### **Illustrations**

**Legends:** Figure legends should be typed double spaced on separate sheets. Abbreviations appearing on the figures must be spelled out at the end of each legend. Written permission from publishers for any material previously published must be submitted with the initial manuscript.

**Figures:** Limit figures to the number necessary for clarity. Figures should not duplicate data given in tables or in the text. Figures submitted in colour will be printed in colour. See 'charges'.

**Tables:** Tables should be self-explanatory, and the data should supplement not duplicate the text. Tables should be typed double spaced on separate sheets with the table number and title above the table and explanatory notes below. The table numbers should be Arabic and should be numbered consecutively in order of appearance in the text. Abbreviations used in the table should be footnoted and explained in alphabetical order.

**Charges:** Part of the cost of colour printing will be charged to the author. Author costs include cost of colour figures and cost of reprints (minimum quantity is fifty reprints). A price list for reprints will be sent with the authors' proof. There are no page charges.

#### **Submission letter**

• As part of manuscript submission, an accompanying covering letter should state that:

1. The design and conduct of the work was performed by all the authors,
2. The manuscript has been written, read, and approved by all the authors,
3. The material has not been previously published, in whole or in part, and it also is not under consideration for publication elsewhere,
4. Acknowledge acceptance of page charges,
5. Suggest three (3) reviewers, and
6. Acknowledge an understanding that copyright is being signed over to CIM.
7. Financial support for the work and potential conflicts of interest must be disclosed.



e-ISSN: 2149-455X Journal of Human Rhythm. Cilt / Vol: 5 Sayı / Issue: 4  
Aralık / December: 2019

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

\*Erdoğan ve ark. Embriyo İmplantasyonunun Moleküler Mekanizması. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):311-322.

\*Yılmaz MÇ. Hemşirelik Öğrencilerinin Sağlık Algıları İle Fiziksel Aktivite Düzeyleri. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):323-338.

\*Altun ve ark. A case of malignant melonoma presenting with upper gastrointestinal bleeding. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):339-343.

\*Terzi ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde Enteral Beslenen Hastaların Gastrik Rezidüel Volüm Ölçümünde Farklı Görüşler. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):344-351.

\*Paker ve ark. The Role Of Conservative Methods In The Today's Treatment of Urinary Incontinence. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):352-361.

\*Temiz ve ark. Varfarin Kullanan Hastalarda Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. Journal of Human Rhythm 2019;5(4):362-372.

\*Cosansu ve ark. Vitiligo Hastalarında Sigara Kullanımının Hastalık Semptom ve Bulguları Üzerinde Etkisi Var Mıdır? Journal of Human Rhythm 2019;5(4):373-379.



REVIEW ARTICLE / DERLEME

**Embriyo İmplantasyonunun Moleküler Mekanizması**  
**Molecular Mechanism Of Embrionic Implantation**

**Miyase Erdoğan<sup>1</sup>, Elvan Şahin<sup>1</sup>, Seher Dinçel<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Sakarya

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

Corresponding Author: Miyase ERDOĞAN Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Korucuk Kampüs 54290 Adapazarı/SAKARYA

Tel: +905535751185

Email: miyasee@sakarya.edu.tr

**ÖZET:** İnsan embriyosunun uterus duvarına implantasyonu, blastosist ve reseptif endometriyum arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu gerçekleşir. Fertilizasyondan yaklaşık 6-7 gün sonra implantasyon başlar. İmplantasyonun meydana gelebileceği uygun olgunluk düzeyine ulaşmak için, hem blastosist hem de uterus birbirine paralel olarak farklılaşmalıdır. Trofoektoderm (TE) ile uterus yüzeyini kaplayan lüminal epitel (LE) arasındaki etkileşim, implantasyonu başlatır. TE ve LE arasındaki ilk bağlantıda bir dizi hücre-yüzey molekülü rol alır. Bu bileşenlerin rolüne dair kanıtlar tartışmalıdır. Biz de çalışmamızda implantasyon olayının tüm aşamalarında hangi sinyalizasyon ağlarının rol aldığını ve implantasyon esnasında meydana gelen olayların mekanizmalarını moleküler düzeyde literatür bilgisi ışığında derlemeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Embriyonik implantasyon, uterus reseptivitesi, hücre yüzey molekülleri, endometriyal sitokinler

**ABSTRACT:** The implantation of the human embryo into the uterine wall results from the interaction between the blastocyst and the receptive endometrium. Approximately 6-7 days after fertilization, implantation begins. Both the blastocyst and the uterus must be differentiated in parallel to achieve the proper maturity at which implantation can occur. The interaction between trophoecdothem (TE) and the luminal epithelium (LE) covering the uterine surface initiates implantation. A number of cell-surface molecules are involved in the initial connection between TE and LE. Evidence of the role of these components is controversial. In this study, we aimed to review which signaling networks are involved in all stages of implantation and the mechanisms of events occurring during implantation in the light of the literature.

**Key words:** Embryonic implantation, uterine receptivity, cell surface molecules, endometrial cytokines





## GİRİŞ

Sağlıklı gebelik oluşumunda oosit, sperm ve embriyo kalitesi yanı sıra, endometriyal yatağın uygunluğu en önemli unsurlardandır. Endometriyumun sağlıklı embriyo gelişimine paralel senkronizasyonu ve implantasyona duyarlılaşması, gebeliğin gelişimi ve devam ettirilmesindeki en önemli konulardandır.<sup>1</sup> Bu duyarlılaşma ve senkronizasyon için de çeşitli moleküller tanımlanmıştır ve bunların ahenk içinde çalışmaları sinyal yolları sayesinde gerçekleşir. Bu ahenkli çalışma implantasyonun oluşması ve normal embriyonik gelişim için şarttır.<sup>2</sup>

### Fertilizasyon sonrası embriyonik gelişimin birinci haftası

Fertilizasyon, ovulasyonla overden atılan sekonder oositin (23 kromozom, 2c veya 2n) Fallop tüpü içine alınmasından sonra burada haploid sayıda kromozom (23 kromozom, 1n) içeren sperm ile birleşmesi olayıdır. Spermin ooplazmaya penetrasyonunu takiben, oosit derhal 2. mayoz bölünmeyi tamamlayarak genetik materyalini yarıya (23 kromozom, 1n) indirir ve bunu, dişi ve erkek pronukleusların oluşumu izler. Bu şekilde oluşan zigotta, iki pronukleusun membranlarının erimesiyle kromozomlar birbiri arasına girer ve her kromozomun kendini replike etmesiyle “46, 4n” içeriğine ulaşılır. Böylece zigot mitoz bölünmeye hazır hale gelir.<sup>3,4</sup>

Genellikle zigotun ilk mitotik bölünmesi fertilizasyondan sonraki 30.-33. saatlerde gerçekleşir. Zigotun mitoz bölünmelerine segmentasyon (cleavage) adı verilir. Mitoz bölünmeyle oluşan yeni hücrelere blastomer denir. Döllenmeden sonraki 3. günde çok sayıda blastomer içeren ve görüntü olarak duta benzeten hücre topu morula olarak adlandırılır. Bu aşamaya kadar mitozla çoğalan hücrelerin sayısı arttığı halde hacimleri giderek küçülür. Böylece hücre topunun toplam hacmi sabit tutulur, en dıştan zona pellusida ile çevrelenmektedir. Fallop tüpündeki morula 3,5-4. günde uterus kavitesine ulaşır. Uterus boşluğundaki sıvı zona pellusidayı geçerek morulanın iç kısmındaki hücrelerin arasında birikmeye başlar ve iç hücre kitlesinin bir tarafa doğru yığılmasına yol açar. Bu şekliyle hücre topu; içerde blastosöl adı verilen bir boşluk, bir tarafa kümelenmiş iç hücre kitlesi ve bunları dıştan saran tek tabakalı dış hücre kitlesinden oluşan blastosist adı verilen yapıya dönüşmüş olur. Blastosist içinde biriken sıvı giderek artarken zona pellusidada incelmeye ortaya çıkar. Beşinci günde zona pellusidanın tamamen ortadan kalkmasıyla *hatching* olaylanır. Fertilizasyondan sonraki 6. günde uterus boşluğundaki blastosist, implantasyon için



endometrium yüzeyine tutanmaya başlar. Eğer *hatching* gerçekleşemezse blastosist implante olamaz.<sup>3-7</sup>

### **Endometrium ve menstrüel siklus**

Endometrium, uterusun lümenine bakan taraftaki mukoza tabakasıdır ve iki alt tabakadan oluşur. Bunlar; miyometrium (kas tabakası) üzerinde uzanan bazal tabaka (endometrium bazalis) ve uterus lümenine bakan fonksiyonel tabaka (endometrium fonksiyonalis)'dir. Doğurganlık sürecinde ortalama 28 günde bir tekrarlanan menstrüel siklus boyunca bazal tabakada belirgin bir değişiklik olmazken, fonksiyonel tabaka her defasında kalınlaşıp menstrüel kanamayla döküldükten sonra tekrar rejenere olur. Proliferatif faz, sekresyon fazı ve menstrüasyon fazı şeklinde gerçekleşen her siklusun sekresyon fazında, endometrium fonksiyonaliste belirgin iki tabakalanma görülür. Uterus lümenine açılan endometrial bezlerin ağızlarını ve bunların arasını dolduran yoğun stromal dokuyu içeren ince yüzeyel tabaka stratum kompaktumdur. Bunun altında ise çok sayıda kıvrıntılı bezleri ve bezlerin arasını dolduran interstisyel dokuyu içeren stratum spongiosum bulunur.<sup>3-7</sup>

Menstrüasyondan sonra endometrium, yalnızca 1-2 mm kalınlığındadır. Fonksiyonel tabakadaki glandüler ve stromal hücreler östrojenin etkisi altında, menstrüasyondan sonra hızla çoğalmaya başlar. Proliferatif faz olarak adlandırılan bu hızlı büyüme dönemi, overlerdeki folikül faza karşılık gelir. Bu faz ilerledikçe, bezler daha kıvrımlı hale gelir. Bezlerin lümenini döşeyen glandüler hücrelerde sitoplazmik glikojen birikimi gözlenir. Stroma daha yoğundur. Endometrium kalınlığı, lüteinleştirici hormon (LH) piki sırasında yaklaşık 12 mm'ye ulaşır ve bundan sonra belirgin bir artış göstermez.<sup>3-7</sup>

Endometrium, menstrüel siklusun ortasında gerçekleşen ovulasyondan sonra bir sekretuar dokuya dönüşür. Bu dönem, endometriyumun sekresyon fazı olarak tanımlanır ve overlerdeki lüteal faza denk gelir. Uterusun glandüler hücrelerinin bazal (subnükleer) kısmı, zengin glikojen içeriğinden dolayı rutin boyalarla boyanmadığından boşluklu (vakuoler) görünüm sergiler. Glikojen miktarı, progesteron uyarısına bağlı olarak artar ve tüm sitoplazmayı doldurulur, daha sonra da buradan bez lümenine verilir. Lüteal faz boyunca uterus bezleri giderek daha kıvrımlı ve stroma daha ödemli hale gelir. Ayrıca endometriyumu besleyen spiral arterlerin sayısı ve kıvrımları da artar. Fertilizasyon olmazsa ya da blastosist implantasyonu gerçekleşmezse, trofoblastik hCG tarafından korpus luteum desteklenmez, progesteron düzeyi azalır ve endometrial dokuda iskemik nekroz başlar.<sup>3-7</sup>



### **Uterus reseptifitesi ve implantasyon penceresi**

Embriyoların uterus duvarına implantasyonu üremenin temel basamaklarından biridir. İmplantasyonun amacı gelişecek olan canlının her türlü ihtiyacının anne kanından difüzyonla karşılanmasıdır. Uterusa yapışan blastosist başlangıçta uterus salgısı ile bir süre beslenir, buna histopoyetik (ilkel uteroplasental) beslenme adı verilir. Daha sonra ise embriyo ile anne arasında oluşacak olan plasenta beslenme işini üstlenir, buna da hemopoyetik beslenme adı verilir.<sup>4,6</sup>

Blastosistin uterusu tutunması daima embriyonal kutuptan olur. Çünkü embriyoyu kuşatan trofoblastlar (polar trofoblast) farklılaşarak içte sitotrofoblast, dışta sinsityotrofoblast adı verilen iki tabakalı hale dönüşür. Sinsityotrofoblast tabakasından salgılanan proteolitik enzimlerle uterus mukozası eritilerek blastosistin gömülmesi (nidasyon) gerçekleşir. Uterus endometriyumu, sadece “implantasyon penceresi” olarak bilinen kısa bir süre içinde blastosistin implantasyonu için reseptiftir. Bu süre zarfında endometriyumda, epitelyal hücrelerde pinopodların oluşmasının yanı sıra, adheziv moleküllerde ve sitokinlerdeki değişikliklerle birlikte seyreden, moleküler ve morfolojik düzeyde birçok karakteristik değişiklikler gözlenir.<sup>1</sup>

İmplantasyon penceresi progesteron ve östrojenin endometriyum üzerinde programlanmış etkisinin sonucudur. İnsanda implantasyon penceresi LH’ın ani artışından 6 gün sonra başlar ve 10. günde tamamlanır.<sup>8</sup> Bu dönem 28 günlük normal menstrüel siklusun 20 ile 24. günleri arasına denk gelen dönemdir. Uterusun embriyoyu kabul etme ve içine alma yeteneği (endometrial reseptivite); damarlı ve ödemli stromaya, salgı yapan endometrial bezlere, endometriyum yüzeyini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzünde bulunan mikro çıkıntılara yani pinopodlara bağlıdır.<sup>4,9</sup>

İmplantasyon penceresinin belirlenmesi önemlidir. Çünkü yalnızca bu süre boyunca eksprese edilen faktörler, uterus reseptivitesinin varsayılan belirleyicileri ya da fonksiyonel araçları olarak kabul edilmektedir. Birçok araştırmacı, uterus reseptivitesi ile endometriyumun yapısal özellikleri ve biyokimyasal belirteçler arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır. Endometriyal epitelde hem mikrovilluslu hem de silli hücreler bulunur. Endometrial matürasyon, yüzeydeki mikrovillus ve silyalı hücrelerin kaybının yanı sıra, endometriyumun apikal yüzeyinde pinopod olarak adlandırılan hücresel çıkıntıların gelişimiyle ilişkilidir. Pinopodlar uterodromlar olarak da adlandırılır ve doğal menstrüel siklusun 19-21. günleri arasında oluşan endometriyal epitel hücrelerinin membranlarındaki mikro çıkıntıları olarak bilinirler.



Pinopodların gelişiminde lüteal fazın dominant hormonu olan progesteron ve HOXA-10 gen transkripsiyonu sorumludur.<sup>12</sup> Pinopodlar insan embriyoları için önemli tutunma alanlarıdır. Özellikle pinopodların varlığı, peri-implantasyon endometriumun önemli bir morfolojik işareti olarak düşünülmektedir. İmplantasyon penceresi döneminde uterodamlar, epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde büyür ve mikrovilluslar daha az düzenli ve kısa boylu görünüm alır.<sup>8</sup>

İmplantasyon sürecinde ovaryan steroidlere yanıt olarak gelişen uterin duyarlılık; prereseptif, reseptif ve nonreseptif şeklinde 3 fazda programlanır. Blastosist, endometriyumun benzersiz morfolojik ve moleküler değişimiyle karakterize olan reseptif fazda implante olur.<sup>11</sup>

Endometriyumda östrojen ve progesteron reseptörleri, menstrüel siklus boyunca programlı bir şekilde düzenlenir. Steroid reseptör sayısındaki bu düzenlenme, endometrial gelişim ve fonksiyondaki steroid etkisini kontrol etmek için ek mekanizma sağlar. Östrojen reseptörleri, epitel, stroma ve miyometrium hücrelerinin nükleuslarında eksprese edilir ve proliferatif fazda en yüksek konstrasyonda görülür. Ancak lüteal faz sırasında yükselen progesteron düzeyleri, östrojen reseptör ekspresyonunu azaltır. Endometrium progesteron reseptörleri, artan östrojen düzeylerine yanıt olarak siklusun ortasında pik yapar. Ekspresyon stromal kompartmanda midlüteal faza kadar güçlü olsa da, endometriyumda progesteron reseptör ekspresyonu neredeyse yoktur.<sup>11</sup>

Uterus epitelinin çoğalması ve farklılaşması östrojen, progesteron ve çeşitli büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Östrojen etkisini, doğrudan östrojen reseptörleriyle etkileşerek ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), TGF- $\alpha$  ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerini indükleyerek oluşturur. Progesteronun endometrial büyümeye etkisi, endometrial tabakalarda birbirinden farklıdır. Progesteron, endometriyal fonksiyonel tabakanın proliferatif fazdan sekretuar faza dönüşümü için oldukça önemlidir. Ayrıca progesteron, endometriyumun bazal tabakasında hücre çoğalmasını artırmaktadır.<sup>8</sup>

İmplantasyon penceresi boyunca endometriyumun hazırlanması tamamen maternal kaynaklıdır. Yetersiz uterin reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur.<sup>12</sup>

### **İmplantasyonun aşamaları ve bu süreçte etkili olan moleküler faktörler**

İmplantasyon süreci üç aşamada gerçekleşir. Bunlar; apozisyon, adezyon ve invazyondur.<sup>13</sup>

İnsan blastosisti yaklaşık 1-3 gün boyunca uterin kavitede sekresyon içerisinde kalmaktadır. Uterusta implantasyon sahası genellikle midsagittal planda üst-arka duvardır. İmplantasyon,



çoğunlukla morulanın uterin kaviteye girişini takip eden 2-4 gün sonra, blastosistin uterin epitele pozisyon alması ile başlamaktadır. Blastosist endometriyumda implante olacağı alana doğru yönelir. Apozisyon, blastosistin embriyonik kutbuyla endometriyuma temas etmesidir.<sup>14</sup>

Ovulasyondan 6-7 gün sonra meydana gelen adezyon (yapışma) fazı, endometriyumda “implantasyon penceresi” olarak adlandırılan döneme denk gelir. Blastosistin trofoektodermi ile endometriyumun yüzey epiteli arasında doğrudan temas meydana gelir. Adezyon, blastosistin endometriyuma yapışma sürecidir.<sup>15</sup>

İstila (gömülme) fazı anlamına gelen invazyon fazında ise; embriyonik trofoblastlar, endometriyum epitelinin bazal membranını aşar ve alttaki stromaya geçerek uterus damarlarına ulaşır.<sup>17</sup> Blastosist, gelişimin 11-12. gününde endometriyuma tamamen gömülmüş ve implantasyon bölgesindeki hasar, yüzey epiteli ile örtülmüş durumdadır.<sup>13</sup> Plasenta oluşumu ile implantasyon tamamlanmış olur.<sup>15</sup>

İnsanda implantasyon süreci, oosit matürasyonunun erken dönemlerinde başlayan, embriyo ve endometriyum arasındaki kompleks bir ilişki ile kontrol edilmektedir. İmplantasyonda bazı olaylar inflamatuvar, bazıları da tümör invazyonundaki olaylara benzerlik gösterir. Ancak bunların aksine, implantasyon tamamen kontrollü ve çeşitli faktörlerle düzenlenen bir dizi olayları içermektedir.<sup>15,16</sup>

İnsanlar ve fareler üzerinde yapılan moleküler düzeydeki çeşitli anatomik ve deneysel çalışmaların verileri sonucunda, imlantasyon sürecinde rol alabilecek birkaç adezyon molekülü tanımlanmıştır. Bunlar; alfa V ailesi, trofin, CD44, cad-11, H tipi I ve Lewis y oligosakaritleri ve heparan sülfattır.<sup>17</sup>

Endometriyum fonksiyonunda önemli rolü olan hücre adezyon molekülleri dört sınıfa ayrılır: integrinler, kaderinler (cadherins), selektin ve immunoglobulin süper ailesinin üyeleri. Herbiri, endometrial rejenerasyon ve embriyo implantasyonunu etkiler.<sup>16,17</sup>

İntegrinler, ekstrasellüler matrikse hücre bağlanması, migrasyon, hücre bölünmesi ve apoptoz inhibisyonu olaylarında aracılık yapan, heterodimerik yapıda transmembran proteinleridir.<sup>18</sup>

Bir integrin molekülü, alfa ve beta olarak adlandırılan iki adet non-kovalent transmembran glikoprotein alt birimlerinden oluşur. İnsan integrin heterodimerleri 9 tip  $\beta$  alt birim ve 24 tip  $\alpha$  alt birimden oluşur. Kollajenler, fibronektin ve lamininler de dahil olmak üzere, çoğu hücre dışı matriks proteinini bağlamada rol alan başlıca reseptörler integrinlerdir. Bu yapılar hücre-matriks adezyon reseptör ailesini oluşturur. İntegrinler, hücrelerin ekstrasellüler matrikse





olduğu gibi diğer hücrelere de bağlanmasına yardımcı olan hücre-hücre yapışma molekülleri görevi görür.<sup>19</sup>

İntegrinlerin adezyonundaki aksaklıklar, implantasyon başarısızlığına ve infertiliteye sebep olmaktadır.  $\alpha\beta3$  ve  $\alpha4\beta1$  integrinler implantasyon penceresi sırasında endometriyumun lüminal epitelinde birlikte eksprese olurlar. Bu integrinlerin embriyo implantasyonunda rol aldıkları düşünülmektedir.  $\alpha\beta3$  integrinin yokluğu veya azlığı infertilite ile ilişkilidir. Birçok çalışmada integrinin uterus reseptivitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda  $\alpha\beta3$  integrinin blokajı sonucu implantasyon oranlarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Beta 1 integrinleri daha sonraki implantasyon ve yerleştirme aşamalarında önemlidir.<sup>17</sup>

Kaderinler ise hücrelerin çevreleriyle etkileşime girmelerini sağlayan diğer bir hücre adezyon molekülüdür. Kaderinler kalsiyum bağımlı olup, hücrelerin tümör metastazı, yara iyileşmesi ve doku lokalizasyonunda diğer hücrelerle iletişim kurmasına yardımcı olur. N-kaderin, P-kaderin, T-kaderin, V-kaderin ve E-kaderin olmak üzere 5 çeşit kaderin vardır.<sup>21</sup> Hamileliğin erken döneminde intermediyer trofoblast tabakası, bazal plakaya sızar ve maternal-fetal dolaşımın kurulması için gereken fizyolojik bir işlem olan spiral arterlerin infiltrasyonunu gerçekleştirir. İmmun boyama çalışmaları, trofoblastın spiral arterleri infiltre etmesinin, E-kaderin ekspresyonunun down-regülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>22</sup>

Selektinler dolaşımdaki lökositler ile endotel arasındaki ilk etkileşime aracılık eden kalsiyum bağımlı Tip I transmembran glikoproteinleridir. Selektinler endotel hücrelerinde, lökositlerde ve trombositlerde bulunurlar ve karbonhidrat bağlayıcı moleküllerdir. Selektin ailesinin L-selektin, E-selektin ve P-selektin olarak tanımlanmış üç üyesi vardır. Bu üyeler benzer bir yapıya sahiptir.<sup>23</sup> İn vivo ve in vitro veriler, L-selektinin ve bağlayıcı ligandlarının başarılı bir implantasyonun ilk aşamasında rol aldığını göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalar, uterin kavitede yüzen blastosistin endometriyuma adezyonunda ve sitotrofoblastların invazyonunda önemli rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. P-selektin ve E-selektin ve ligandları arasındaki etkileşim, trofoblastların spiral arteriyollere göçü için önemlidir. Klinik veriler, selektin ve ligandlarının değiştirilmiş ekspresyonunun anormal gebeliklere ve infertiliteye yol açtığını göstermiştir. Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda sıkça kullanılan letrozol ve klomifen sitrat içeren ilaçların, L-selektinin ve diğer endometrial reseptivite markırlarının epitelial ve stromal ekspresyonunu arttırabildiği gösterilmiştir.<sup>24</sup>



Ig süper ailesinin üyeleri ise morfogenez sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir.<sup>25</sup> Ig süper ailesi üyelerinden ICAM-1 (hücreler arası yapışma molekülü-1)  $\beta 2$  integrinleri için bir ligand olarak görev alır.<sup>26</sup> C-CAM, N-CAM, CD-146, ALCAM (CD166) ve basigin ise Ig süper ailesinin diğer üyeleridir.<sup>27</sup>

Koryonik Gonadotropin (CG), embriyo tarafından salgılandığı bilinen en eski embriyonik ürünlerden biridir. CG / LH reseptörü (CG / LH-R) de endometriyumda ifade edilir. CG'nin, ana trofoblasttan kaynaklanan sinyal olarak, korpus luteumun progesteron salgılamaya devam etmesini sağlamanın yanı sıra, implantasyon penceresi sırasında uterus ortamını modüle ettiği bildirilmektedir. CG, tiroid stimüle edici hormonla (TSH) ve gonadotropinlerle (FSH, LH) aynı aileye ait bir glikoprotein hormondur. CG endometriyumda ve trofoblast dokusunda peri-implantasyon döneminde önemli etkiler yapar. CG'nin farklılaşma, endokrin fonksiyonlar ve trofoblasttaki invaziv aktivitenin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. CG infüzyonu, glandüler epitelde transkripsiyonel ve translasyon sonrası glikodelin modülasyonunda belirgin bir artışa neden olur. CG'nin stromal fibroblastlar üzerindeki birincil etkisi, alfa-düz kas aktin ( $\alpha$ SMA) indüksiyonudur. Stromal hücre membranlarında bulunan ve ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerine bağlanmayı sağlayan integrinlerin, fibroblastlarda  $\alpha$ SMA'nın indüksiyonunu sağladığı düşünülmektedir. İntegrinler ile ECM arasındaki etkileşim, glandüler epitelde hücre transformasyonu ve yüzey epitelinde pinopodların ortaya çıkmasına yol açan sinyal transdüksiyonu için kritik olan hücre iskeletindeki aktin değişikliklerini indükler.<sup>28</sup>

Sinyalleşme, hücrelerden salınan eriyebilir moleküller yoluyla ortaya çıkabileceği gibi, membrana bağlı sinyal molekülleri yoluyla da gerçekleşebilir. Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), epidermal büyüme faktörü ailesinin üyelerinden biridir. Embriyo ile endometrium arasındaki adezyon sürecinde blastosisti saran heparan sülfata bağlanmış olan HB-EGF, endometriyum yüzey epitelindeki kendi reseptörüne (HB-EGF R) bağlanır. HB-EGF foliküler gelişim, ovulasyon, implantasyon ve embriyo gelişiminde rol oynar. HB-EGF, blastosiste bağlanma zamanından 6-7 saat önce endometriyum epitelinin apikal yüzeyinde blastosiste komşu bölgede eksprese edilir.<sup>29</sup>

Endometrial hücre yüzeyi moleküllerinden sorumlu MUC1 gen ekspresyonu luminal östrojen reseptörü(ERa) ve progesteron reseptörü(PR) sayılarıyla ilişkili bulunmuştur. MUC1 düzeyinde düşüşle lüminal ve glandüler epitelde düz kas miyozin II (SMMII) ekspresyonu ile yüzey epitelindeki pinopod benzeri yapıların görünümünde bir artış vardır.<sup>28</sup> İnfertilite



olgularında MUC1 gibi anti-adeziv faktörlerin azaltılması, pinopodların yapışkanlıklarına katkı sağlayabilir.<sup>29</sup>

Prostaglandinler (PG) implantasyon döneminde gözlemlenen karar verme ve lokalize endometriyal vasküler geçirgenliğin devamında rol oynayan biyoaktif lipid bileşimidir.<sup>30</sup> PG'ler vazoaaktif, mitojenik ve farklılaştırıcı özelliklere sahip olup, dişi üreme fonksiyonlarında rol oynamaktadır. COX-1 ve COX-2 şeklinde iki izoformda bulunan siklooksijenaz (COX) enzimi PG'lerin biyosentezinde hız sınırlayıcı olarak rol oynar.<sup>31</sup> COX-2 erken implantasyon mekanizmaları için bir dizi sinyalleşme yolunun merkezindedir; PG ve prostasiklin (PGI-2) sentezinde görevlidir. PG sentezi için gerekli COX-2 ve fosfolipaz A2 enzimlerin yokluğu farelerde implantasyon başarısızlığına neden olur. COX-2 endometriyum yüzey epitelinde ve altta yatan stromal hücrelerde yalnızca blastosist bağlanma bölgesinde eksprese edilir.<sup>30</sup> İnsanlarda gebelik sırasında kullanılan non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, PG sentezini bloke ettiğinden düşük riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Ayrıca IVF çalışmalarında art arda implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda bozulmuş endometrial PG sentezi gözlenmiştir. COX-2 aracılığıyla üretilen prostaglandin E2 (PGE2), implantasyon kararını başlatmak için gerekli olan en önemli PG'lerden biridir. COX-2 olmayan dişilerde, ovulasyon ve dölleme hataları ve implantasyonu destekleme yetersizliklerini de içine alan çoklu üreme başarısızlıklarına rastlanmaktadır.<sup>28,32</sup>

Lösemi inhibitör faktör (LIF) embriyo implantasyon sürecinde görev alan bir glikoproteindir.<sup>33</sup> İnsan endometriyumu, LIF'i menstrüel döngüye bağlı bir şekilde eksprese (ifade) eder. En fazla ifade, döngünün 19 ile 25. günleri arasında, implantasyon zamanına denk gelen dönemde gözlenir. Çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri, in vitro endometrial LIF ekspresyonunu indükler. İnsan blastosistlerinde LIF reseptörü, menstrüel döngü boyunca endometriyal dokunun evresine bağlı bir şekilde eksprese edilir. LIF trofoblast farklılaşma sürecini adeziv fenotipe doğru etkiler. LIF aynı zamanda Fallop tüpünün epitel hücreleri tarafından da ifade edilir ve salgılanır. LIF'in Fallop tüpü stromal hücre kültürlerinde enflamatuar sitokinler tarafından arttırılmış ekspresyonu, salpenjit ile Fallop tüpündeki ektopik implantasyonlar arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Ovulasyon boyunca foliküler sıvıda yükselen LIF seviyesi, LIF'in ovulasyon sürecinde, erken embriyonik gelişimde ve implantasyonda rol oynayabileceğini gösterir.<sup>34</sup>

Ekspresyon ve gen hedefleme çalışmaları, IL-6 ailesinin bir sitokini olan LIF'in ve abdominal B benzeri bir homeobox geninin (Hoxa-10) farelerde implantasyon ve desidualizasyonda çok



önemli olduğunu göstermiştir. Mutant LIF'i olan uterusda implantasyon başarısızlığı gösterilmiştir. LIF proteini uterin Msx1 ekspresyonu ile ilişkilidir. Uterusta bozulmuş Msx1 ekspresyonu, LIF proteininde aksaklığa neden olduğu için infertiliteye neden olur.<sup>35</sup>

İnfertil kadınların çoğunda, endometriyal döngünün hem proliferatif hem de sekresyon aşamalarında LIF üretiminin düzensizliği gözlenir. Bu şekilde LIF sekresyonunun deregülasyonu, açıklanamayan infertilitenin ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarının olası bir nedenidir.<sup>36</sup> Rekombinant insan LIF'i uygulaması, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda implantasyon oranını iyileştirmeye yardımcı olabilir.<sup>33</sup>

Hamilelik sırasında uterus epitelinden salgılanan heparan bağlayan epitelial büyüme faktörü (HB-EGF) ve siklooksijenaz-2 (COX-2), plasenta oluşumu ve fetal gelişim için gerekli olan uterustaki bir dizi morfolojik değişiklik sürecinde rol alır. Lipid mediatörü lizofosfatidik asit (LPA), uterus epitelindeki G-protein-bağlantılı reseptör (LPA3) boyunca etki gösterir ve desidualizasyonda rol oynar. LPA3'ün devreden çıkarılması veya gebe farelerde LPA üreten enzim olan ototaksin (ATX) inhibisyonu, embriyoların yakınında HB-EGF ve COX-2'nin down-regülasyonuna yol açar ve desidual reaksiyonları azaltır. Buna karşılık, LPA3'ün seçici farmakolojik aktivasyonu, HB-EGF ve COX-2'nin up-regülasyonuna neden olarak desidualizasyonu indükler. Embriyo-epitelial sınırdaki ATX-LPA-LPA3 sinyali standart HB-EGF ve COX-2 yolları üzerinden desidualizasyonu indükler.<sup>37</sup> Bu nedenle, kadınların bir LPA3 agonisti ile tedavisi, endometrial hücre büyümesini teşvik ederek ve endometriyum kalınlığını artırarak gebelik oranını artırabilir.<sup>38</sup>

Platelet aktive edici faktör (PAF), erken embriyo için hayatta kalma faktörü olarak rol oynayan otokrin etki eden bir moleküldür. PAF sentezi fertilizasyondan hemen sonra başlar ve preimplantasyon aşaması boyunca devam eder. Embriyodan salınan PAF; trombosit aktivasyonu, oviduktal, endometriyal ve maternal immün fonksiyonlardaki değişiklikler dahil olmak üzere maternal fizyolojide bir dizi değişikliğe neden olur. PAF, bugüne kadar incelenen tüm memeli türlerinin embriyoları tarafından üretilir ve salınır. Yardımcı üreme teknikleri, bazı embriyoların PAF üretimini tehlikeye atar ve PAF reseptörünün ekspresyonunu geciktirir.<sup>39</sup> Nishi ve ark. yaptıkları bir çalışmada PAF'ın ve bir PAF antagonisti olan CV6209 molekülünün embriyo implantasyonundaki rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada fare embriyoları için endometriyum yokluğunda bir in vitro embriyo kültür sistemi kullanılmıştır. İki hücreli evredeki kültüre PAF'ın eklenmesi, in vitro embriyo implantasyon oranlarını arttırmıştır. Aynı şekilde, 4-8 hücreli ve morula aşamasındaki



embriyo kültürlerine PAF ilavesi de implantasyon oranlarını arttırmıştır.<sup>40</sup> İn vitro kültür ortamının PAF ile takviyesi, embriyo gelişimini iyileştirir.<sup>39</sup> Buna karşılık, CV6209'un kültüre eklenmesi in vitro embriyo implantasyonu oranlarını azaltmıştır. CV6209'un ayrıca blastosist oluşum hızını da azalttığı kaydedilmiştir.<sup>40</sup> Roudebush ve ark. ise embriyo kültürlerinde PAF seviyelerinin ölçülerek gebelik olasılığının tahmin edilebileceğini ileri sürerek, Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT) uygulamalarında transfer için en iyi embriyoları seçmek amacıyla PAF'ın etkinliğini belirlemek için PAF ölçümü yapabilen bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) sistemi üzerine çalışma yapmaktadırlar ve böylece, bunu klinik çalışmalara entegre edip hangi embriyonun transfer edileceği konusunda embriyologlara yol göstermeyi amaçlamaktadırlar.<sup>41</sup> Başka bir çalışmada ise dişi farelere PAF uygulamasının döllenme, in vitro gelişim ve implantasyon potansiyeli yüksek olan oositlerin üretilmesini sağladığı gösterilmiştir.<sup>42</sup>

#### KAYNAKLAR

- 1- Ercan C. M., Ceyhan S.T. Endometriyal Reseptivitede Güncel Durum. TSRM Üreme sağlığı ve infertilite derneği. [Internet] Available from: <https://www.tsrn.org.tr/pro/egitim/tsrnderlemeler/endometriyal-reseptivitede-guncel-durum>
- 2- Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(2): 334-340.
- 3- Gedikli S, Özbek E, Demirci T. Fertilizasyonun Moleküler Temeli. *Van Tıp Dergisi*. 2013;20(4): 294-301.
- 4- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed., Lippincott Williams & Wilkins. 2012, p. 235-259.
- 5- Günalp S, Tuncer S. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi*. Pelikan Yayınları. 2004.
- 6- Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw K, Cunningham FG. *Williams Jinekoloji*. Çeviri editörleri: Gökhan Yıldırım, Gonca Yetkin Yıldırım, İbrahim Polat. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. 2015.
- 7- Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji/Kadın hastalıkları*. Ünlü Dil Hizmetleri Yayıncılık.1996;235-500.
- 8- Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. Çeviri editörü: Barış Baykal. 6.baskı. Palme yayıncılık. 2013; sayfa: 484-984.
- 9- Kierszenbaum A.L. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş*. Palme Yayıncılık. 2006; 232-605.
- 10- Kimber SJ. Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. *Seminars Reproduction Medicine*. 2000;18(3): 237-53.
- 11- Emiliani S, Delbaero A, Devreker F, Englert Y. Embryo-maternal interactive factors regulating the implantation process: implications in assisted reproductive. *Reproductive biomedicine online*. 2005;10(4): 527-540.
- 12- De Los Santos MJ, Mercader A, Galán A, Albert C, Romero JL, Pellicer A. Implantation rates after two, three or five days of embryo culture. *Placenta*. 2003;24: 13-19.
- 13- Sharma A, Kumar P. Understanding implantation window, a crucial phenomenon. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2012;5(1): 2-6.
- 14- Çolgar U. *Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006;28-36.
- 15- Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Yardımla Üreme Teknikleri Temel Kitabı*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;413-443.
- 16- Aplin JD, Ruane PT. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. *Journal of Cell Science*. 2017;130(1): 15-22.
- 17- Aplin JD. Adhesion molecules in implantation. *Reviews of Reproduction*. 1997;2(2): 84-93.
- 18- Clemmons, DR, Maile LA. Interaction between insulin-like growth factor-I receptor and  $\alpha\beta 3$  integrin linked signaling pathways: cellular responses to changes in multiple signaling inputs. *Molecular Endocrinology*. 2005;19(1): 1-11.





- 19- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York. Garland Science. 2002.
- 20- Mangale SS, Reddy KVR. Expression pattern of integrins and their ligands in mouse fetomaternal tissues during pregnancy. *Reproduction, Fertility and Development*. 2007;19(3), 452-460.
- 21- Cruse JM, Lewis RE, Wang H. Molecules, cells and tissues of immunity. Immunology Guidebook. Elsevier Academic Press, 1st ed, 2004.
- 22- Shih IeM, Hsu MY, Oldt RJ 3rd, Herlyn M, Gearhart JD, Kurman RJ. The Role of E-cadherin in the Motility and Invasion of Implantation Site Intermediate Trophoblast. *Placenta*. 2002;23(10): 706-715.
- 23- Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2003;9(6): 263-268.
- 24- Ganesh A, Chauhan N, Das S, Chakravarty B, Chaudhury K. Endometrial receptivity markers in infertile women stimulated with letrozole compared with clomiphene citrate and natural cycles. *System Biology Reproductive Medicine*. 2015;60(2): 105-111.
- 25- Cook-Miles JM. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: Role of reactive oxygen species. *Molecular Immunology*. 2002; 39: 499-508.
- 26- Stolpe A, Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Molecular Medicine*. 1996;74:13-33.
- 27- Singh H, Aplin JD. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *Journal of Anatomy*. 2009; 215(1): 3-13.
- 28- Cameo P, Srisuparp S, Strakova Z, Fazlaabas A. Chorionic gonadotropin and uterine dialogue in the primate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2004;2(50).
- 29- Fritz MA, Speroff L. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Güneş Tıp Kitapçevleri. 8.baskı.2013.
- 30- Chakraborty I, Das SK, Wang J, Dey SK. Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *Journal of Molecular Endocrinology*. 1996;16(2): 107-122.
- 31- Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Advances in Immunology*. 1996;62: 167-215.
- 32- Paulesu L, Letta F, Petraglia F. Fetomaternal biology and ethics of human society. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005;3(55).
- 33- Aghajanova L. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1034: 176-183.
- 34- Şentürk LM, Arıcı A. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1998;39(2): 144-151.
- 35- Daikoku T, Song H, Guo Y, Riesewijk A, Mosselman S, Das SK, et al. Uterine Msx-1 and Wnt4 Signaling Becomes Aberrant in Mice with the Loss of Leukemia Inhibitory Factor or Hoxa-10: Evidence for a Novel Cytokine-Homeobox-Wnt Signaling in Implantation. *Molecular Endocrinology*. 2004;18(5): 1238-1250.
- 36- Hambartsoumian E. Endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1998;39(2):137-143.
- 37- Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA<sub>3</sub> signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *The EMBO Journal*. 2017;36(14):2146-2160.
- 38- Hama K, Aoki J, Bandoh K, Inoue A, Endo T, Amano T, et al. Lysophosphatidic receptor, LPA<sub>3</sub>, is positively and negatively regulated by progesterone and estrogen in the mouse uterus. *Life Sciences*. 2006;79: 1736-1740.
- 39- O'Neill C. The role of paf in embryo physiology. *Human Reproduction Update*. 2005;11(3): 215-228.
- 40- Nishi O, Tominaga T, Goto Y, Hayashi K, Mori T. Effects of Platelet Activating Factor on Mouse Embryo Implantation in Vitro. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 12, No. 5, 1995;12(5): 330-334.
- 41- Roudebush WE, Wininger JD, Jones AE, Wright G, Toledo AA, Kort HI, et al. Embryonic platelet-activating factor: an indicator of embryo viability. *Human Reproduction*. 2002;17(5): 1306-1310.
- 42- Fukuda AI, Breuel KF. Effect of platelet activating factor on embryonic development and implantation in the Mouse. *Human Reproduction*. 1996;11(12): 2746-2749.



## RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

### Hemşirelik Öğrencilerinin Sağlık Algıları İle Fiziksel Aktivite Düzeyleri

#### The Relationship Between Nursing Students' Health Perceptions And Physical Activity Levels

Merve ÇAYIR YILMAZ

Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Amasya

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8576-4127>

Email: [mervehemsiire@hotmail.com](mailto:mervehemsiire@hotmail.com)

Telefon Numarası: 0542 804 22 63

Fax Numarası: 0358 218 47 60

İletişim Adresi: Amasya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Amasya

#### ÖZ

**Amaç:** Bu araştırma, hemşirelik bölümü öğrencilerinin sağlık algıları ile fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı tipte olan bu araştırmanın örneklemini 2017-2018 Bahar Yarıyılı'nda bir devlet üniversitesinin hemşirelik bölümünde öğrenim gören ve araştırmaya katılmayı kabul eden öğrenciler (n=117) (evrenin %69.6'sı) oluşturmuştur. Araştırma verileri Kişisel Bilgi Formu, Sağlık Algısı Ölçeği ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği ile toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler

(frekans, medyan, minimum ve maksimum değerler), Spearman korelasyon analizi, Mann Whitney- U testi ve Kruskal Wallis analizleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Öğrencilerin %30.8'i 3. sınıf düzeyinde, %62.4'ü 21 yaş ve üstünde ve %53.8'i erkektir. Öğrencilerin sağlık algısı puan ortalaması 50.04±6.21, fiziksel aktivite puan ortalaması 2903.57±2922.00 olarak bulunmuştur. Fiziksel aktivite düzeyinin erkeklerde (p=0.000) ve sigara (p=0.019) kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sağlık algısı ile fiziksel aktivite metabolik eşdeğer skoru



arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p=0.398).

**Sonuç:** Öğrencilerin sağlık algısı düzeylerinin iyi olduğu fakat fiziksel aktivite düzeylerinin yetersiz

olduğu ve sağlık algısı ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Fiziksel aktivite, Hemşirelik öğrencileri, Sağlık algısı

## ABSTRACT

**Purpose:** This study aims to identify the relationship between nursing department students' health perceptions and physical activity levels.

**Materials and Methods:** Target population of this descriptive study was all the students who were enrolled in nursing department of a state university (n=168) in the 2017-2018 spring term, and the sample was the students who accepted to participate in the study (n=117) (69.6% of the population). Data were collected through the Personal Information Form, the Health Perception Scale and the International Physical Activity Questionnaire. Data were analyzed using descriptive statistics (frequency, median, minimum and maximum values), Kolmogorov Smirnov normal distribution test, Spearman correlation analysis, Mann Whitney-U test, and Kruskal Wallis analyses.

**Results:** Of all the students, 30.8% were enrolled in 3<sup>rd</sup> year, 62.4% were aged 21 and over, and 53.8% were male. Students' health perception mean score was 50.04±6.21 and the physical activity mean score was 2903.57±2922.00. The physical activity was higher in men (p=0.000) and in those who smoked (p=0.019). No significant relationship was found between the health perception and physical activity metabolic equivalent score (p=0.398).

**Conclusion:** The students were found to have good health perception but insufficient physical activity levels, and no significant relationship was found between health perception and the physical activity level.

**Keywords:** Physical activity, Nursing students, Health perception

## GİRİŞ



Sağlık, bireylerin iç ve dış çevredeki değişimlere adaptasyon sağlayarak iyi olma halini sürdürdükleri dinamik bir süreçtir (1,2). Bireylerin sağlık durumu sağlık davranışlarından etkilenmekte olup, bu davranışların gelişiminde inançlar, tutumlar ve algılar rol oynamaktadır (3). Sağlık algısı, bireylerin sağlık durumlarının belirlenmesinde dikkate alınan önemli parametrelerden biridir. Sağlık algısı, bireyin kendi sağlığına ilişkin kişisel duygu, düşünce, önyargı ve beklentilerinin bir bileşimi olup, bireyin kendi sağlığını değerlendirmesine olanak sağlayan basit ama güçlü bir göstergedir (4,5).

Sağlık algısı, sağlıklı yaşam davranışlarının kazandırılması, sürdürülmesi ve sağlığın geliştirilmesi süreci ile doğrudan ilişkilidir (6,7). Sağlıklı yaşam davranışları; kişisel sağlık sorumluluğunu, fiziksel aktiviteyi, iyi beslenme alışkanlıklarını, manevi gelişimi, kişilerarası ilişkileri ve stres yönetimini içermektedir (8). Önemli sağlıklı yaşam davranışlarından biri olan fiziksel aktivite, bazal seviyenin üstünde enerji harcamasını artıran, iskelet kaslarının kontraksiyonu ile oluşan vücut hareketleri olarak tanımlanmaktadır (9). Fiziksel aktivite; ev işleri, yürüme, egzersiz, spor, dans ve serbest zaman aktiviteleri gibi günlük yaşam aktivitelerinden çeşitli spor faaliyetlerine kadar geniş bir alanı kapsamaktadır (10). Fiziksel olarak aktif olmanın; fizyolojik, metabolik, psikolojik parametreleri iyileştirdiği, hipertansiyon ve diyabet gibi birçok kronik hastalık riskini ve erken mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (11). Bu doğrultuda; bireylerin fiziksel olarak aktif bir yaşam sürecine sahip olmaları ile yaşam kalitelerinin artırılabilmesi ve sağlık düzeylerinin yükseltilebileceği söylenebilir.

Sağlık algısı düzeyi, sağlıklı yaşam davranışlarının benimsenmesi ve sergilenmesinde önemli bir yere sahiptir. Literatürde, sağlıklı yaşam davranışları sergilemenin ve dolayısıyla fiziksel olarak aktif olmanın, sağlık durumunu iyi olarak algılamayla yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir (6,7).



Sağlıklı ya da hasta bireylere bakım, eğitim, danışmanlık ve destek hizmetleri vermek üzere yetiştirilen hemşirelik öğrencilerinin olumlu sağlık algısına ve fiziksel anlamda aktif bir yaşam sürecine sahip olmaları beklenmektedir. Böylece kendi sağlığına gereken önemi veren hemşireler, hizmet sundukları bireylerin sağlığına daha fazla katkı sağlayacaktır (12). Bu araştırma, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu hemşirelik bölümü öğrencilerinin sağlık algıları ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Bu genel amaç çerçevesinde aşağıdaki üç soruya yanıt aranmıştır:

1. Öğrencilerin sağlık algıları ile fiziksel aktivite düzeyleri nasıldır?
2. Öğrencilerin sağlık algılarına ve fiziksel aktivite düzeylerine etki eden faktörler nelerdir?
3. Öğrencilerin sağlık algıları ile fiziksel aktivite düzeyleri arasında ilişki var mıdır?

## **METOT**

Tanımlayıcı olarak yapılan bu araştırmanın evrenini, 2017-2018 Bahar Yarıyılı'nda bir üniversitesinin hemşirelik bölümünde öğrenim gören tüm öğrenciler(n=168) oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyerek tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Araştırmanın örneklemini ise verilerin toplandığı tarihte çalışmaya katılmayı kabul eden öğrenciler (n=117) (evrenin %69.6'sı) oluşturmuştur. Çalışmanın örneklem yeterliliğine yönelik yapılan güç analizinde %95 güven aralığında, 0.05 anlamlılık düzeyinde gücün 0.87 olduğu (n=117, r=-0.079) belirlenmiştir (13). Bu değer örneklemin yeterli olduğuna işaret etmektedir.

## **Veri Toplama Araçları**





**Kişisel Bilgi Formu:** Araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi gibi tanıtıcı bilgileri içeren 8 sorudan oluşmaktadır (6,14,15).

**Sağlık Algısı Ölçeği (SAÖ):** Diamond ve ark.ları (3) tarafından geliştirilen, Kadioğlu ve Yıldız (16) tarafından Türkçe'ye uyarlanan Sağlık Algısı Ölçeği, toplam 15 maddeden oluşan, beşli likert tipi bir ölçektir. Ölçek toplam puanları 15 ile 75 arasında değişmekte ve toplam puanın yüksekliği kişinin sağlık algısı düzeyinin yüksek olduğunu, düşük puanlar ise sağlık algısı düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. 1. , 5. , 9. , 10. , 11. ve 14. sorular olumlu ve 2. , 3. , 4. , 6. , 7. , 8. , 12. , 13. ve 15. sorular olumsuz ifadelerdir. Ölçeğin kontrol merkezi, kesinlik, sağlığın önemi ve öz farkındalık olmak üzere 4 alt boyutu vardır. Orijinal çalışmasında ölçek toplam puanı için Cronbach Alpha katsayı .77 olarak bildirilmiştir (16). Bu araştırmada ise Cronbach Alpha katsayı .62 olarak bulunmuştur.

**Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA):** Ölçek, 15-65 yaş aralığındaki katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla Craig ve ark. (17) tarafından geliştirilmiştir. UFAA'nın Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Öztürk (18) tarafından yapılmıştır. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dk yapılıyor olması ölçüt alınmaktadır. Dakika, gün ve metabolik eşdeğer (MET) değeri çarpılarak "METdakika/hafta" olarak bir skor elde edilmektedir. Fiziksel aktivite düzeyleri, fiziksel olarak aktif olmayan (<600 MET- dk/hafta), fiziksel aktivite düzeyi düşük (600 – 3000 METdk/hafta) ve fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan (sağlık açısından yararlı olan) (>3000 METdk/hafta) şeklinde sınıflandırılmıştır (17).

### **Verilerin Toplanması**

Veri toplama araçları, araştırmacı tarafından öğrencilere ders başlamadan önce dağıtılmış ve öğrenciler tarafından ortalama 15 dakikalık bir sürede doldurulmuştur.

### **Verilerin Değerlendirilmesi**



Veriler, SPSS for Windows 17 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (frekans, medyan, minimum ve maksimum değerler), Kolmogorov Smirnov normal dağılım testi, Spearman korelasyon analizi, Mann Whitney- U testi ve Kruskall Wallis analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin (Sayı: 95531838-050.99) ve öğrencilerden gönüllülük ilkesi doğrultusunda yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

### **BULGULAR**

Öğrencilerin, %30.8'i 3. sınıfta öğrenim görmekte, %62.4'ü 21 yaş ve üzerinde ve %53.8'i erkektir. Öğrencilerin %95.7'si bekâr olup, %89.7'sinin BKİ değeri 25'in altındadır. Öğrencilerin %72.6'sı sigara, %94.9'u alkol kullanmamaktadır ve %95.7'sinin kronik hastalığı yoktur (Tablo 1).

Öğrencilerin sağlık algısı puan ortalamaları  $50.04\pm 6.21$ , fiziksel aktivite puan ortalamaları  $2903.57\pm 2922.00$ 'dir (Tablo 2).

Tablo 3'de öğrencilerin sınıf, yaş, cinsiyet, medeni durum, beden kitle indeksi(BKI), sigara kullanma, alkol kullanma ve kronik hastalık bulundurma durumlarına göre sağlık algısı puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Öğrencilerin sınıf, yaş, medeni durum, BKİ, alkol kullanma ve kronik hastalık durumları ile fiziksel aktivite puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil iken ( $p>0.05$ ), cinsiyet ve sigara kullanma durumları ile fiziksel aktivite puan ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Erkeklerin ve sigara kullananların fiziksel aktivite puan ortalamalarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.



sağlık algısı toplam puan ve alt boyutları puan ortalamaları ile fiziksel aktivite MET skoru puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Araştırmada, hemşirelik bölümü öğrencilerinin sağlık algıları ile fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bireylerin olumlu sağlık algısına sahip olmaları, onların sağlık algısı ölçeğinden aldıkları puan ortalamalarının yüksek olması ile ilişkilidir. Bu araştırmada; öğrencilerin sağlık algısı puan ortalamalarının (50.04±6.21) yüksek olduğu bulunmuştur. Literatürde hemşirelik öğrencilerinin sağlık algısı düzeylerinin iyi olduğunu gösteren birçok araştırmanın yanı sıra (4,6,8,19-22), sağlık algısı düzeylerinin orta ve düşük olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (2,23). Eser ve ark.'nın (24) eczacılık fakültesi öğrencileri ile gerçekleştirdiği araştırmada öğrencilerin sağlık algısı düzeylerinin iyi olduğu görülürken, Şimşek ve ark.'nın (25) tıp fakültesi öğrencileri ile gerçekleştirdiği araştırmada öğrencilerin %40'ının sağlık algısı düzeyinin iyi, %20'sinin ise çok iyi olduğu görülmüştür. Marzieh ve ark.'nın (26), Tuğut ve Bekar'ın (27), Ahn ve ark.'nın (28) üniversite öğrencileri ile gerçekleştirdikleri araştırmalarda da öğrencilerin sağlık algısı düzeylerinin iyi olduğu belirtilirken, Klm ve Jung'ın (29) araştırması sonucunda öğrencilerin sağlık algılarının orta düzeyde olduğu belirtilmiştir. Öğrencilerin olumlu sağlık algısına sahip olmaları, sağlık davranışları kazanmaları ve sağlık düzeylerini yükseltmeleri açısından önemlidir. Sağlık davranışları kazanmış ve sağlık düzeyi yüksek olan hemşirelik öğrencileri, hizmet sundukları bireylerin sağlığına daha fazla katkı sağlayacaktır (30).

Çalışmamızda öğrencilerin fiziksel aktivite ölçeğinden aldıkları puan ortalamalarının (2903.57±2922.00); düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca öğrencilerin fiziksel aktivite



düzeylerinin cinsiyete ve sigara kullanma durumuna göre farklılık gösterdiği, erkeklerde ve sigara kullananlarda fiziksel aktivite düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Üniversite öğrencileri, sağlık bilimleri öğrencileri ve yetişkinlerde gerçekleştirilmiş araştırmaların sonucunda da benzer şekilde bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olduğu ve fiziksel aktivite düzeyinin erkeklerde daha yüksek olduğu görülmüştür (9,10,15,31-33). Üçok ve ark.'nın (34) tıp fakültesi öğrencileri ile gerçekleştirdiği araştırmada öğrencilerin fiziksel aktivite düzeylerinin yetersiz olduğu ve fiziksel aktiviteye cinsiyetin etki etmediği görülürken, Bozkuş ve ark.'nın (35) beden eğitimi ve spor yüksekokulunda öğrenim gören öğrencilerde gerçekleştirdikleri araştırmada öğrencilerin fiziksel aktivite düzeylerinin yeterli olduğu görülmüştür. Demir ve Baydar'ın (36) tıp ve hemşirelik öğrencilerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını değerlendirdiği araştırmada ise öğrencilerin en düşük puanı fiziksel aktivite alt ölçeğinden aldıkları bildirilmiştir. Bu araştırmanın bulgusu ile benzer şekilde; Savcı ve ark.'nın (15) araştırmasında sigara kullanan öğrencilerin fiziksel aktivite düzeylerinin daha yüksek olduğu görülürken, Kızar ve ark.'nın (37) araştırmasında fiziksel aktivite düzeyinin sigara içmeyenlerde daha yüksek olduğu görülmüş olup sigaranın fiziksel aktivite düzeyine etki etmediğini gösteren araştırmalar da mevcuttur (9,32). Bu araştırmadaki hemşirelik öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyi yetersizliklerinin iklim ve fiziksel aktiviteyi arttıracak sahalarda yetersizliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kadınların fiziksel aktivite düzeylerinin daha düşük olması, toplumun kadına yüklediği sosyal rollerle ilişkilendirilebilir.

Bu araştırmanın sonucunda, öğrencilerin sağlık algısı ile fiziksel aktivite düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ahn ve ark.'nın (28) araştırmasında öğrencilerin sağlık algıları ile fiziksel aktivite düzeyleri arasında, Ayaz ve Akıncı'nın (38) araştırmasında ise öğrencilerin beden sağlığı algısı ile fiziksel aktiviteleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.



Öğrencilerin sağlık algıları ile sağlığı geliştirme davranışları arasında pozitif ilişkinin saptandığı araştırmalar da mevcuttur (6,21,26,29).

## **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Araştırma sonucunda; öğrencilerin sağlık algısı düzeylerinin iyi, fiziksel aktivite düzeylerinin yetersiz olduğu ve fiziksel aktivite düzeyinin erkeklerde ve sigara kullananlarda daha yüksek olduğu bulunmuş olup sağlık algısı ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Sağlık davranışlarında toplum için örnek olması beklenen hemşire adaylarının sağlık davranışları geliştirmeleri ve bu davranışlarını tüm yaşamlarına entegre etmeleri önemlidir. Fiziksel aktivite düzeyi düşük olan bu öğrencilerin, fiziksel aktivitelerine engel olan faktörlerin belirlenmesine yönelik araştırmaların yapılması ve öğrenciler için fiziksel aktiviteye imkan sağlayacak sosyal-sportif faaliyet alan sayısının artırılarak bu alanlara ulaşımın kolaylaştırılması önerilmektedir.

## **Yazarın Makaleye Katkısı**

Fikir, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorum, Makale yazımı: MÇY

**Etik Kurul Onayı:** 95531838-050.99

**Hasta Onamı:** Araştırma öğrenciler üzerinde gerçekleştirildiğinden öğrenci onamı alınmıştır.

## **KAYNAKLAR**

1. WHO [Internet]. WHO definition of Health. [Cited: 2019 June 25]. Available

from: <https://www.who.int/about/who-we-are/frequently-asked-questions>





2. Ağaçdiken Alkan S, Özdelikara A, Mumcu Boğa N. Hemşirelik öğrencilerinin sağlık algılarının belirlenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 6(2): 11-21.
3. Diamond JJ, Becker JA, Arenson CA, Chambers CV, Rosenthal MP. Development of a scale to measure adults' perceptions of health: preliminary findings. Journal of Community Psychology. 2007; 35(5): 557-61.
4. Yalınzoğlu Çaka S, Topla S, Karakaya Suzan Ö, Çınar N, Altınkaynak S. Hemşirelik öğrencilerin sağlık algısı ile özgüvenleri arasındaki ilişki. J hum rhythm. 2017; 3(4): 199-203.
5. Altay B, Çavuşoğlu F, Çal A. Yaşlıların sağlık algısı, yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörler. TAF Prev Med Bull. 2016; 15(3): 181-9.
6. Açıksöz S, Uzun Ş, Arslan F. Hemşirelik öğrencilerinin sağlık algısı ile sağlığı geliştirme davranışları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Gülhane Tıp Dergisi. 2013; 55(3): 181-7.
7. Zaybak A, Fadıloğlu Ç. Üniversite öğrencilerinin sağlığı geliştirme davranışı ve bu davranışı etkileyen etmenlerin belirlenmesi. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2004; 20(1): 77-95.
8. Yılmazel G, Çetinkaya F, Naçar M. Hemşirelik öğrencilerinde sağlığı geliştirme davranışları. TAF Prev Med Bull. 2013; 12(3): 261-70.
9. Işık Ö, Özarslan A, Bekler F. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite uyku kalitesi ve depresyon ilişkisi. Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2015; 9(Özel Sayı): 65-73.
10. Yıldırım İ, Özşevik K, Özer S, Canyurt E, Tortop Y. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite ile depresyon ilişkisi. Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2015 9(Özel Sayı): 32-9.
11. Alpözgen AZ, Özdiñler AR. Fiziksel aktivite ve koruyucu etkileri: Derleme. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2016; 3(1): 66-72.
12. Staib S, Fusner S, Consolo, K. How healthy are your nursing students? Teaching and Learning in Nursing. 2006; 1(2): 55-60.
13. Çapık C. İstatistiksel güç analizi ve hemşirelik araştırmalarında kullanımı: temel bilgiler. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014; 17(4): 268-74.
14. Can G, Özdiñli K, Erol O, Ünsar S, Tülek Z, Savaşer S and et al. Comparison of the health-promoting lifestyles of nursing and non-nursing students in Istanbul, Turkey. Nursing & Health Sciences. 2008; 10(4): 273-80.
15. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H, İnal İnce D, Tokgözoğlu L. Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş. 2006; 34(3): 166-72.
16. Kadioğlu H, Yıldız A. Sağlık Algısı Ölçeği'nin Türkçe çevriminin geçerlilik ve güvenilirliği. Türkiye Klinikleri. 2012; 32(1): 47-53.
17. Craig CL, Marshall A, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE and et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003; 35: 1381-95.
18. Öztürk M. Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketinin geçerliliği ve güvenilirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2005.
19. Skär L, Söderberg S. Swedish nursing students' perceptions of the concept of health: A phenomenographic study. Health Education Journal. 2016; 75(4): 385-95.



20. Özdelikara A, Ağaçdiken Alkan S, Mumcu N. Hemşirelik öğrencilerinde sağlık algısı, sağlık anksiyetesi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2018; 14: 275-82.
21. Hong SH. The relationship between perceived health status and health promoting behaviors among nursing students. *The Journal of Korean academic society of nursing education*. 2013; 19(1): 78-86.
22. Doğu Ö, Atasoy I. Hemşirelik lisans öğrencilerinde sağlık algısına cinsiyet ve diğer faktörlerin etkisi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*. 2017; 9(2): 107-13.
23. Çilingir D, Aydın A. Hemşirelik bölümünde öğrenim gören öğrencilerin sağlık algısı. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2017; 25(3): 167-76.
24. Eser S, İkinci S, Ocaktan ME, Çalışkan D, Piyal B, Akdur R. Eczacılık fakültesi öğrencilerinde sağlık algısının değerlendirilmesi. *15.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi/HASUDER*; 2-6 Ekim 2012; Bursa.
25. Şimşek H, Öztoprak D, İkizoğlu E, Safalı F, Yavuz Ö, Onur Ö ve ark. Tıp fakültesi öğrencilerinde sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve ilişkili etmenler. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012; 26(3): 151-7.
26. Shaban M, Mehran A, Taghili F. Relationship between perception of health concept and health promoting behaviors: A comparative study among Tehran university medical and non-medical Students. *HAYAT*. 2007; 13(3): 27-36.
27. Tuğut N, Bekar M. Üniversite öğrencilerinin sağlığı algılama durumları ile sağlıklı yaşam biçimi davranışları arasındaki ilişki. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2008; 11(3): 17-26.
28. Ahn Y, Park HS, Ra, GW. Perceived health status and health promoting behaviors among university students. *Journal of Korean Medicine*. 2014; 35(4): 52-64.
29. Klm SJ, Jung EY. A relevance on health perception, health knowledge and health promotion behavior of the university students. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*. 2015; 16(8): 5394-403.
30. Shriver CB, Scott-Stiles A. Health habits of nursing versus non-nursing students: A longitudinal study. *Journal of Nursing Education*. 2000; 39(7): 308-14.
31. Ölçücü B, Vatansver Ş, Özcan G, Çelik A, Paktaş Y. Üniversite öğrencilerinde fiziksel aktivite düzeyi ile depresyon ve anksiyete ilişkisi. *Uluslararası Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*. 2015; 2015(4): 294-303.
32. Demirtürk F, Günal A, Alparslan Ö. Sağlık bilimleri öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyinin tanımlanması. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2017; 5(3): 169-78.
33. Aktaş H, Şaşmaz CT, Kılınçer A, Mert E, Gülbol S, Külekçioglu, D ve ark. Yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyi ve uyku kalitesi ile ilişkili faktörlerin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2015; 8(2): 60-70.
34. Üçok K, Genç A, Şener Ü, Akkaya M, Mollaoğlu H. Investigation of physical activity level of medical school students. *Eur J Basic Med Sci*. 2011; 1(1): 33-8.
35. Bozkuş T, Türkmen M, Kul M, Özkan A, Öz Ü, Cengiz C. Beden eğitimi ve spor yüksekokulu'nda öğrenim gören öğrencilerin fiziksel aktivite düzeyleri ile sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının belirlenmesi ve ilişkilendirilmesi. *International Journal of Science Culture and Sport*. 2013; 1(3): 49-65.
36. Demir E, Artantaş AB. Tıp ve hemşirelik öğrencilerinde sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi: kesitsel bir çalışma. *Ankara Medical Journal*. 2018; 18(2): 186-97.



37. Kızar O, Kargün M, Togo OT, Biner M, Pala A. Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeylerinin incelenmesi. Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi. 2016; 1(1): 63-74.

38. Ayaz S, Tazcan S, Akıncı F. Hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin sağlığı geliştirme davranışları. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2005; 9(2): 26-34.

## **TABLO**

### **Tablo 1: Öğrencilerin Sosyodemografik Özellikleri**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sınıf düzeyi</b>	1. Sınıf	32	27.3
	2. Sınıf	22	18.8
	3. Sınıf	36	30.8
	4. Sınıf	27	23.1
<b>Yaş</b>	20 yaş ve altı	44	37.6
	21 yaş ve üzeri	73	62.4
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	54	46.2
	Erkek	63	53.8
<b>Medeni Durum</b>	Evli	5	4.3
	Bekâr	112	95.7
<b>BKI</b>	25 altı	105	89.7
	25 ve üzeri	12	10.3
<b>Sigara Kullanma Durumu</b>	Evet	32	27.4
	Hayır	85	72.6
<b>Alkol Kullanma Durumu</b>	Evet	6	5.1
	Hayır	111	94.9
<b>Kronik Hastalık Varlığı</b>	Evet	5	4.3
	Hayır	112	95.7

**Tablo 2:** Öğrencilerin Sağlık Algısı ve Fiziksel Aktivite Ölçeklerinden Aldıkları Puanların Dağılımları

	n	Min	Max	Ort.	SS.	
Sağlık Algısı Ölçeği	117	26	75	50.04	6.21	
Sağlık Algısı Ölçeği Alt	Kontrol Merkezi	117	9	23	17.15	3.1
	Öz farkındalık	117	6	15	9.98	1.7
	Kesinlik	117	6	16	11.1	2.1
	Sağlığı Önemi	117	4	15	10.8	2.1
Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği	117	0	16104.00	2903.57	2922.00	

**Tablo 3:** Öğrencilerin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Sağlık Algısı ve Fiziksel Aktivitelerinin Karşılaştırılması



		n	Sağlık Algısı		Fiziksel Aktivite	
			Median (Min- Max)	Önemlili k	Median (Min- Max)	Önemlili k
<b>Sınıf</b>	1. Sınıf	32	49.00 (29-59)	$\chi^2_{KW}=3.4$ 20 p=0.331	1371.00 (0- 14532)	$\chi^2_{KW}=2.5$ 06 p=0.474
	2. Sınıf	22	49.50 (37-56)		2283.00 (0- 9870)	
	3. Sınıf	36	49.00 (39-60)		1548.00 (0- 7248)	
	4. Sınıf	27	50.00 (38-61)		2730.00 (198- 14532)	
<b>Yaş</b>	20 yaş ve altı	44	48.50 (29-59)	U=1572.5 00 p=0.850	1386.00 (330- 14532)	U=1460.5 00 p=0.323
	21 yaş ve üzeri	73	50.00 (37-61)		2445.00 (0- 14532)	
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	54	49.00 (42-59)	U=1675.0 00 p=0.887	1314.00 (0- 8718)	U=901.00 0 p=0.000
	Erkek	63	50.00 (29-61)		2826.00 (0- 14532)	
<b>Medeni Durum</b>	Evli	5	50.00 (44-53)	U=249.50 0 p=0.680	1386.00 (198- 4416)	U=235.50 0 p=0.549
	Bekâr	11 2	49.00 (29-61)		2274.00 (0- 14532)	
<b>BKI</b>	25 altı	10 5	50.00 (29-61)	U=542.50 0 p=0.431	1707.00 (0- 14532)	U=464.00 0 p=0.136
	25 ve üzeri	12	47.50 (44-54)		3159.00 (357- 7518)	
<b>Sigara Kullan ma</b>	Evet	32	48.50 (37-58)	U=1203.5 00 p=0.337	2772.00 (891- 14532)	U=977.00 0 p=0.019
	Hayır	85	49.50 (29-61)		1476.00 (0- 14532)	

<b>Alkol Kullanma</b>	Evet	6	50.00 (46-54)	U=299.00 0	2919.00 (123-5838)	U=248.50 0
	Hayır	11 1	49.00 (29-61)	p=0.674	2166.00 (0-14532)	p=0.296
<b>Kronik Hastalık</b>	Evet	5	52.00 (50-58)	U=163.00 0	1470.00 (594-5946)	U=256.00 0
	Hayır	11 2	49.00 (29-61)	p=0.114	2274.00 (0-14532)	p=0.746

\*Kruskal Wallis, \*\*Mann Whitney U

**Tablo 4:** Sağlık Algısı ve Alt Boyutları ile Fiziksel Aktivite Arasındaki İlişki

		Fiziksel Aktivite	
Sağlık Algısı		r	-0.079
		p	0.398
Sağlık Algısı Alt Boyutları	Kontrol	r	-0.144
	Merkezi	p	0.120
	Öz farkındalık	r	0.124
		p	0.180
	Kesinlik	r	-0.087
		p	0.351
	Sağlığı Önemi	r	0.024
		p	0.794

\* Spearman korelasyon



## CASE REPORT / OLGU SUNUMU

### A case of malignant melonoma presenting with upper gastrointestinal bleeding.

### Üst Gastrointestinal Kanama ile Prezente olan bir Malign Melanom Olgusu

<sup>1</sup>Altun Gülşah, <sup>1</sup>Attila Onmez, <sup>2</sup>Öneç Kürşad, <sup>1</sup>Kurtoğlu Burak, <sup>2</sup>Torun Serkan, <sup>3</sup>Eşbah Onur

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Duzce, Duzce University Medical Faculty, Düzce,Turkey,

<sup>2</sup>Medical Doctor, Department of Nephrology, Duzce, Duzce University Medical Faculty, Düzce,Turkey

<sup>3</sup>Medical Doctor, Department of Medical Oncology, Duzce, Duzce University Medical Faculty, Düzce,Turkey

Corresponding author: Gülşah Altun, Duzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yörükler Mah. Konuralp yerleşkesi, 81620 Merkez/Düzce Merkez/Düzce

Tel: +90 380 542 14 16

Fax: +90 380 542 13 02

E-mail: gulsahaltuntas11@gmail.com

#### ABSTRACT

Malignant melanoma can metastasize to the gastrointestinal tract as it can metastasize to many parts of the body. Small bowel is the most common involvement in gastrointestinal tract, while gastric involvement is rare. A 82-year-old male patient who presented to the emergency department with complaints of hematemesis and melena had a large number of black polypoid masses in the gastric corpus and antrum in his gastroscopic examination. And the result of the biopsy taken from that part, was malignant melanoma. In this way, it is very rare that a patient who is not known to have malignant melanoma, presents with upper gastrointestinal bleeding.

Key words: Malignant melanoma; gastric metastasis; gastrointestinal bleeding.

#### ÖZET

Malign melanoma, vücudun birçok yerine metastaz yapabildiği gibi gastrointestinal sisteme de metastaz yapabilmektedir. Gastrointestinal sistemde en sık ince barsak tutulumu varken mide tutulumu nadirdir. Hematemez ve melena şikayetleri ile acil servise başvuran 82 yaşında bir erkek hastanın, gastrokopisinde mide korpus ve antrumda çok sayıda siyah renkli polipoid kitle saptanmış olup alınan biyopsi sonucunda ise malign melonoma tanısı almıştır. Bu şekilde henüz malign melanom



olduğu bilinmeyen bir hastanın üst kanama ile prezente olması oldukça nadir bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Malign melanom; gastrik metastaz; gastrointestinal kanama

## **INTRODUCTION**

Malignant melanoma (MM) is a malignant tumor originating from neural cleft melanocytes and nevus cells thought to occur as a result of differentiation of melanocytes.<sup>1</sup> Although MM constitutes only 2-3% of all cancers, it is the most common cause of mortality among skin cancers. The most important localisation of the MM is skin. Rarely, it can also originate from mucosae, meninges of brain, eye and internal organs. MM can metastasize to all organs in the human body<sup>2</sup> Gastrointestinal system metastases can also be observed, which is the most common in intestinal tract. Gastric metastasis is more rare. In the following, we present a case of MM presenting with gastrointestinal bleeding.

## **CASE**

The 82-year-old male patient had a history of 5 mg/day warfarin usage due to chronic atrial fibrillation. He was admitted to the emergency department with sudden onset of hematemesis and melena. Physical examination; the arterial blood pressure was 90/55 mmHg and the pulse was 128 beats/min. A mass of 8 cm x 6 cm in the left inguinal region was detected. And also melena was seen in his rectal examination. In laboratory tests; Hb: 11.6 g/dL Hct: 33.7% Mcv: 69fL Plt: 308.000, INR: 6.45 Urea: 188 mg / dL, creatinine: 2 mg / dl. The patient was admitted to the department with the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding; Inotropic agents, volume expanders and intravenous infusion of 0.9% NaCL were started. In his gastroscopic examination; “The appearance of a large number of polypoid masses in the corpus and antrum with a diameter of max. 3.5-4 cm, some of which are joined with each other, most of which are black, some are pink. In second part of duodenum, there is black-colored polypoid mass which is similar to those in the stomach, the largest one is 1 cm in diameter, the others are 6-7 mm in diameter” (Figure 1-2). Endoscopic biopsy was reported as MM (Figure 3). A biopsy was planned from a suspected skin lesion that was thought to be the origin of MM. However, without the opportunity to excise the suspicious skin lesion of the patient, he died due to multiorgan failure in intensive care unit.

## **DISCUSSION**



Primary non-cutaneous MM can rarely be seen in the small intestine, colon, stomach, esophagus, rectum and anal canal. Malignant melanoma originates mostly from the skin (>90%). MM is one of the most common malignancies that metastasize to the gastrointestinal tract.<sup>3</sup> The incidence of metastasis to the gastrointestinal tract is 43.5%; esophagus 4%, stomach 22.7%, small intestine 35.6%, colon 28.2%, rectum 5%, anal canal 1%.<sup>4</sup> In our case, the lesion causing gastrointestinal bleeding was thought to be metastasis; because the lesions in the stomach of the patient showed itself later than the lesions on the skin, there was a suspicious inguinal lymph node involvement on the side of the skin lesion, and primary MM often occurs on the skin. Gastrointestinal bleeding due to gastric metastasis is rare; however, it is much rarer for a case who has not yet been diagnosed with MM to present with gastrointestinal bleeding. In the literature; a 73-year-old female patient with nodular melanoma was reported to have melena. And gastroscopy revealed that there were multiple lesions in the fundus and corpus.<sup>5</sup> Similarly, 2 male patients with a diagnosis of malignant melanoma at the age of 49 and 61 years; were reported to have upper gastrointestinal bleeding and then to have a diagnosis of gastrointestinal melanoma metastasis.<sup>6</sup> Unlike the above cases, our case had not yet been diagnosed as malignant melanoma. In the literature, a case similar to our case was reported by Kotteas et al.; a 81-year-old woman who had no history of any disease had multiple metastatic MM lesions in her gastric corpus, which were detected after her admission to hospital with complaints of melena and hematemesis.<sup>7</sup>

Metastases may present as the first sign of relapse at the time of initial diagnosis or after years. MM can present with nonspecific symptoms such as abdominal pain, dysphagia, obstruction, hematemesis or melena.<sup>8</sup> MM can metastasize to the gastrointestinal tract and may also be primary. Primary MM can occur anywhere from the oral cavity to the anus, without skin lesions or other organ involvement. They are rarely diagnosed in the early period and are very aggressive. It may be difficult to differentiate the metastatic MM from the primary. While metastatic MM usually produces ulcerative polypoid lesion in the gastrointestinal tract; the spontaneously regressed primary mass histologically makes lymphocyte infiltration together with melanophages in the dermis. When the primary origin of MM is not detected in any organ; gastrointestinal MM can be evaluated as primary lesion. On the other hand; metastatic lesions can be distinguished from the primary by the presence of melanocytes or by detecting the precursor lesion.<sup>9,10</sup> It may be quite difficult to differentiate MM, especially in cases where the primary skin lesion is regressed.





In this case, we aimed to show that the etiology of a patient with gastrointestinal bleeding may be gastric metastasis of MM.

REFERENCES:

1. Skender-Kalneas TM, English DR, Heenan PJ. Benign melanocytic lesions: risk marker or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1000-7.
2. Rigel DS. The many faces of melanoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryjn JN, Marks R, editors. *Cancer of the skin*. 1st ed. China Elsevier: Saunders;2005. p.167-73.
3. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *Journal of Plastic Surgery* 2007; 60(1):32-40
4. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(2):181-185.
5. Falk V, Zepeda-Gomez S, Sultanian R, et al. *BMJ Case Rep* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bcr-2018- 225869
6. Conversano A, Macina S, Indelicato R, Lacavalla D, D'Abbicco D. Gastrointestinal bleeding as presentation of small bowel metastases of malignant melanoma: Is surgery a good choice? *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(10):774-8.
7. E.A. Kotteas, A. Adamopoulos, P.D. Drogitis, A. Zalonis, K.V. Giannopoulos, E.M. Karapanagiotou, M. Wasif Saif And K.N. Syrigos. Gastrointestinal Bleeding as Initial Presentation of Melanoma of Unknown Primary Origin: Report of a Case and Review of the Literature *in vivo* 23: 487-490 2009
8. DasGupta TK, Brasfield RD. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1964;88(6):969-973.
9. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma: a study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135(6):807-810.
10. Hao XS, Li Q, Chen H. Small bowel metastases of malignant melanoma: palliative effect of surgical resection. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(9):442-444.

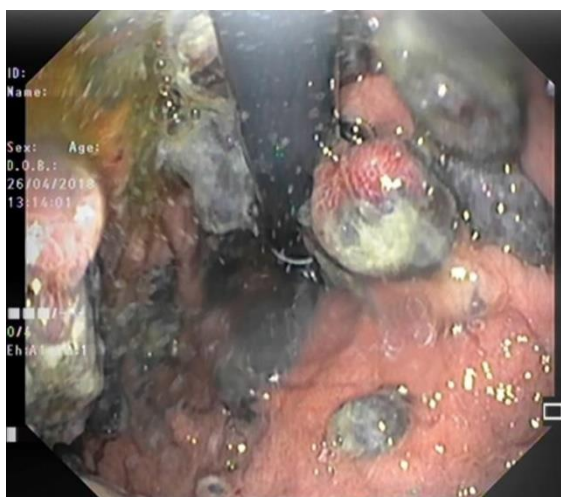


Figure 1 Black-colored polypoid mass in the stomach



Figure 2 Black-colored polypoid mass in the stomach



Figure 3 Malignant melanoma lesion on the foot base



## REVIEW ARTICLE / DERLEME

### Yoğun Bakım Ünitesinde Enteral Beslenen Hastaların Gastrik Rezidüel Volüm Ölçümünde Farklı Görüşler

#### Different Views On The Gastric Residual Volume Measurement Of Enteral Nutrition Patients At Intensive Care Unit

Banu TERZİ<sup>1</sup>, Özlem DOĞU KÖKCÜ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz University, Faculty of Nursing, Fundamentals of Nursing

<sup>2</sup>Sakarya University, Faculty of Health Sciences

Correspondence Author:

Banu TERZİ, PhD, BSN, Assistant Professor

Akdeniz University, Faculty of Nursing, Fundamentals of Nursing

Office address: Akdeniz Üniversitesi Dumlupınar Bulvarı, Akdeniz Üniversitesi Yerleşkesi Konyaaltı, 07070, Antalya, TURKEY

Phone: +90 242 2272974

E- mail: copurbanu@hotmail.com; banuterzi@akdeniz.edu.tr

#### ÖZET

Giriş: Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) bakım ve tedavi gören hastaların mümkün olan en kısa sürede beslenme aktivitelerinin gerçekleştirilmesinin en az ilaç tedavileri kadar önemli olduğu bilinmektedir.

Yeterli ve dengeli beslenen, günlük kalori ve enerji gereksinimleri karşılanan hastalarda yara iyileşmesinin hızlandığı, immun yeterliliğin sağlandığı, morbidite ve mortalite hızlarının azaldığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir.

Herhangi bir kontrendikasyon bulunmaması

durumunda öncelikle fizyolojik bir beslenme yöntemi olan enteral yolun kullanılması önerilmektedir. Enteral beslenme (EB); gastrointestinal sistem (GİS) fonksiyonlarının normal veya normale yakın olduğu durumlarda, besin öğelerinin GİS yollarından devamlı ya da aralıklı olarak hastaya verilmesidir. EB gastrointestinal intolerans veya disfonksiyon (kusma), gastrik distansiyon, yüksek gastrik rezidüel volüm (GRV), diyare nedeniyle kısıtlanabilmektedir. GRV eşliğinin en az 30 mL, en



çok 500 mL olarak alındığı araştırmalar bulunmakla birlikte, bu değer 200 mL'den az olması gerektiğini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN)'nin kılavuzuna göre 4 saatte bir ölçülen GRV'nin 500 mL'ye kadar normal olduğu ve bu değer üstünde motilite artırıcı ilaçlara başlanabileceği, Kanada Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre ise bu değer 250-500 mL arasında olması gerektiği önerilmektedir.

**Amaç:** Bu derlemenin amacı, yoğun bakım ünitesinde enteral beslenen hastaların gastrik rezidüel volüm ölçümündeki farklı görüşleri açıklamaktır.

#### ABSTRACT

**Introduction:** It is known that the implementation of nutritional activities of the patients receiving care and treatment in intensive care units (ICU) as soon as possible is as important as the drug treatments. Several studies state that wound healing is accelerated, immune competence is achieved and morbidity and mortality rates are decreased in patients who are supplied with adequate and balanced nutrition and daily calorie and energy requirements. The use of the enteral route, a physiological feeding method, is recommended in the absence of any contraindications. Enteral nutrition (EN) is the continuous or intermittent

**Sonuç:** GRV ölçümü YBÜ'lerde beslenme tolerasyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir ve EB'nin kesilmesine neden olan ana faktörlerden birisidir. Konu hakkındaki çalışmalardan ve klavuzlardan henüz GRV'nin eşik değeri, izlem sıklığı ve protokolü hakkında net olarak bir fikir birliğine varılamadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle GRV'nin eşik değeri, izlem sıklığı ve uygulama protokolüne ilişkin daha fazla sayıda randomize ve kontrollü çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Enteral beslenme, gastrik rezidüel volüm, hemşirelik, yoğun bakım ünitesi

delivery of nutrients through gastrointestinal system (GIS) pathways in cases where GIS functions are normal or near normal. EN may be limited in the occurrence of gastrointestinal intolerance or dysfunction (vomiting), gastric distension, high gastric residual volume (GRV), or diarrhoea. There are studies where the GRV threshold is at least 30 mL and at most 500 mL, while there are also studies indicating that this value should be less than 200 mL. According to the guidelines of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Association (ASPEN), the GRV, which is measured every four hours, is normal if it's not more than 500 mL, and motility-enhancing drugs



above this value can be started, while according to the Canadian Clinical Practice Guide, this value should be between 250-500 mL.

**Aim:** The aim of this review is to evaluate different views on gastric residual volume measurements of enteral fed patients in the intensive care unit.

**Conclusion:** Measurement of GRV is a widely used method in the assessment of nutritional tolerance in ICUs and is one of the main factors leading to

discontinuation of EN. It is concluded with regard to the studies and guidelines on the subject, that there is no clear consensus on the threshold value, frequency and protocol of GRV. Therefore, further randomized and controlled trials of the threshold values, follow-up frequencies and application protocols of GRV are considered to be necessary.

**Keywords:** Enteral nutrition, gastric residual volume, nursing, intensive care unit

## GİRİŞ

Oral yolla beslenemeyen, GİS fonksiyonları aktif olan hastaların beslenmesinde yapay beslenmenin bir formu olan enteral yol ile beslenme öncelikli olarak tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle yoğun bakım hastalarında beden gereksiniminden daha az beslenme, iyileşme sürecini ve mortaliteyi doğrudan etkileyebilmekte ve yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına yol açabilmektedir.<sup>1-3</sup>

Bir enjektör aracılığıyla beslenme ve dinlenme sonrası mide içeriğinin ölçülmesi esasına dayalı GRV, EB'nin değerlendirilmesinde, besin tolerasyonu hakkında fikir elde etmede en sık kullanılan parametrelerden birisidir.<sup>3-5</sup> GRV konusunda birçok kılavuz yayınlanmış olup, kılavuzlar hekim, hemşire ve diyetisyenler tarafından kliniklerde rehber olarak kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda GRV'nin değerlendirilmesinde temel alınan miktar, takip sıklığı, GRV'ye göre beslenmenin devam durumu ve uygulanan girişimler konusunda birbirinden farklı kılavuzlar ve çalışma sonuçları bulunmaktadır.<sup>2,5-7</sup>

Bu derlemenin amacı, GRV'nin önemi, izlem sıklığı ve dikkate alınması gereken eşik değeri hakkında yapılan çalışmalardan örnekler sunarak kılavuzlar eşliğinde bu konudaki değişik görüşleri açıklamaktır.



Enteral beslenmede GRV ölçümü konusunda 1994 yılından bu zamana 80'i aşkın makale yayınlanmış olup, GRV'nin kabul edilen eşik değeri 150 mL-500 mL arasında oldukça geniş ve izlem sıklığının farklı şekillerde belirtildiği çalışmalar bulunmaktadır.<sup>1,2,8</sup> Yoğun bakım hemşireleri (n=2298) ile yapılan bir çalışmada; hemşirelerin %36,5'inin GRV miktarını 200 mL, %25'inin 250 mL, %12,6'sının 500 mL olarak baz aldığı bildirilmektedir.<sup>9</sup>

Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) ve Yoğun Bakım Tıp Derneği, GRV<500 mL olarak değerlendirirken, GRV'nin 4 saat aralıklarla değerlendirilmesini, eşik değerine göre EB'nin hızının azaltılması, kesilmesi veya ara verilmesinin uygun olmadığını, diğer intolerans belirtilerinin de takip edilmesini belirtmektedir.<sup>3,10,11</sup> GRV miktarının pnömoni, gastrik boşalma, regürjitasyon insidansı ve aspirasyon riski ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmaların aksine, GRV'nin yüksekliğini değerlendirmede belirlenen sınırın 50-150 mL'den 250-500 mL'ye yükseltilmesinin regürjitasyon, aspirasyon veya pnömoni insidansını artırmadığı iddia edilmektedir.<sup>2,12</sup>

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (The European Society of Intensive Care Medicine-ESICM), GRV>300 mL ise sadece gastrik motilite artırıcı ajanların başlanmasını ve günde bir kez GRV takibini, GRV>500 mL ise infüzyon hızı 4-6saat süre ile %50 azaltılmasını, prokinetik ajanların başlanmasını, tolerans bulgularının (distansiyon, bulantı, kusma) değerlendirilmesini ve 6 saat sonra GRV tekrar değerlendirilmesini önermektedir. Sık aralıklarla GRV izleminin hasta bireyde hedef kaloriye ulaşmada gecikmelere neden olabileceği, izlem aralıklarının uzamasının ise gastrointestinal tolerans problemlerinin gözden kaçmasına yol açabileceği düşünülmektedir.<sup>3,10,11</sup>

Kanada Klinik Uygulama Kılavuzları (Canadian Clinical Practice Guidelines), GRV eşik değerinin 250-500 mL kadar değerlendirirken, GRV'ün fazla olması halinde beslenme



protokolüne sadece prokinetik ajanın eklenmesinin yeterli olduğu bildirmiş ve konu hakkında yeterli sayıda çalışma olmadığını vurgulamıştır.<sup>3,8,13</sup>

Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN), GRV>250mL ise 4 saat aralıklar ile takip yapılmasını, EB hızının azaltılmasını, GRV>400mL den fazla ise EB'nin sonlandırılmasını önermektedir.<sup>8,11</sup>

Klavuzlara benzer şekilde yapılan çalışmalarda GRV'ün değerlendirme sıklığı, eşik değeri ve beslenme protokolüne etkisinde farklılıklar olduğu ortaya konmaktadır. Kenny ve Goodman'nın çalışmasında, GRV>200 mL ise ve diğer intolerasyon bulguları yoksa bir saat sonra tekrar kontrol edilmesi, GRV>200 mL ise dört saat dinlenmesi ve tekrar kontrol edilmesini, hala GRV>200 mL ise hekime haber verilmesi önerilmektedir.<sup>14</sup>

Bankhead ve ark., GRV >200 mL ise ve başka intolerans bulgusu yoksa bir saat sonra tekrar kontrol edilmesini, tekrar aynı değer ölçülmesi halinde beslenmeye dört saat ara verilmesini, sonraki kontrolde GRV>200 mL'nin ise hekime iletilmesini, beslenme hızının %50 azaltılmasını ve gastrik motilite artırıcı ajanların başlanmasını önermektedirler.<sup>8</sup>

Büyükçoban, GRV eşik değeri 200 mL ise 8 saatte bir, GRV eşik değeri 100 mL ise 4 saatte bir izlem protokolünü uygulamış ve gastrointestinal intolerans bulgularını karşılaştığı çalışmada; GRV eşik değeri 100 mL ve izlem sıklığı 4 saat olan protokolün tercih edilebileceğini ifade etmektedir.<sup>15</sup>

Bourgault ve ark., GRV'de 200-250mL 'nin eşik değer olarak alınabileceğini ve gastrik motilite hakkında fikir elde edebilmek için GRV'nin değerlendirilmesi gerekliliğini önermektedir.<sup>1</sup>

Çalışmalarda genel olarak GRV miktarlarının yüksek olmasının reflü ve aspirasyona neden olacağı ve bu nedenle GRV'nin izlemi önerilmekte ve izlemin 4 saat aralıklarla olması





gerektiği belirtilmektedir.<sup>3,9</sup> Metheny ve ark.'nın gözlemsel çalışmasında, GRV miktarları 150-200-300 mL olan hasta gruplarını aspirasyon riski açısından karşılaştırmışlar ve aralarında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.<sup>5</sup> Ancak GRV miktarı arttıkça aspirasyon riskinin de artabileceğini ve bu nedenle takibin gerektiğini ifade etmektedirler.<sup>5</sup>

Ancak son yıllarda GRV'nin gerekliliği konusunda da farklı görüşler bildirilmektedir. Kuppinger ve ark., 12 farklı çalışma bulgularını tartıştıkları sistematik bir derlemede erken beslenmeye başlanmasının önemli olduğu ancak GRV takibinin YBÜ'deki mekanik ventilasyona bağlı cerrahi dışı tıbbi tanılı hastalarda gerekli olmadığı; YBÜ'deki mekanik ventilasyona bağlı cerrahi tanılı hasta grubunda ancak düşük eşikte (200 mL) GRV takibinin faydalı olabileceği belirtmektedirler.<sup>2</sup> Reignier ve ark. ise, mekanik ventilatördeki hastaların GRV takibinin ventilatör ile ilişkili enfeksiyon gelişimine etkisini inceledikleri çalışmada, vaka grubunda her 6 saatte bir GRV takibi yapmış ve her iki grupta da Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) gelişme insidansı ve beslenme intoleransı açısından değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda VİP önleme açısından GRV takibinin gerekli olmadığını, gereksinim olan besin maddesinin kaybına neden olduğu için bakım paketlerinden çıkarılabileceğini belirtmektedirler.<sup>16</sup>

Ayrıca GRV değerlendirmesi sırasında hastada abdominal ağrı ve distansiyon yoksa aspire edilen gastrik içeriğin geri verilmesi gerektiği belirtilmektedir.<sup>8</sup> Öte yandan Booker ve ark.'nın çalışmasında, GRV takibinde gelen besin ürününün geri verildiği ve atıldığı iki grubun beslenme intoleransı, besin kontaminasyonu nedeniyle enfeksiyon, pulmoner aspirasyon ve elektrolit kayıpları açısından arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmektedir.<sup>17</sup> Williams ve Leslie ise GRV değerlendirmesi sırasında aspire edilen miktarın hastaya geri verilmesini kanıt düzeyi III olarak sınıflandırmaktadırlar.<sup>6</sup>

Sonuç



Yapılan literatür incelemesi sonucunda, önceki yıllarda yapılan çalışmalarda EB sonrası elde edilen GRV değerlerine göre beslenmeye ara verme ya da devam kararı verildiği görüldü. Bu kararın verilebilmesi için GRV ölçümünde eşik değerin belirlenmesi ve ölçüm sıklığına karar verilmesi gerekmekte olup, son yıllardaki çalışmalarda ise GRV'nin değerlendirilmesine bile gerek olmadığı belirtilmektedir.

Konu hakkındaki çalışmalardan ve klavuzlardan henüz GRV'nin eşik değeri, izlem sıklığı ve protokolü hakkında net olarak bir fikir birliğine varılamadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle GRV eşik değeri, izlem sıklığı ve protokol dahilinde olması gerekliliği konularında daha fazla sayıda randomize ve kontrollü çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Kaynaklar

1. Bourgault AM, Ipe L, Weaver J, Swartz S, et al. Development of evidence-based guidelines and critical care nurses' knowledge of enteral feeding. *Crit Care Nurse*. 2007;27(4):17-22.
2. Kuppinger DD, Rittler P, Hartl WH, Rüttinger D. Use of gastric residual volume to guide enteral nutrition in critically ill patients: A brief systematic review of clinical studies. *Nutr*. 2013;29:1075-1079.
3. Ozen N, Tosun N, Yamanel L, Altintas ND, et al. Evaluation of the effect on patient parameters of not monitoring gastric residual volume in intensive care patients on a mechanical ventilator receiving enteral feeding: A randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2016;33:137-144
4. Kar P, Jones KL, Horowitz M, Chapman MJ, et al. Measurement of gastric emptying in the critically ill. *Clin Nutr*. 2015;34(4):557-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.11.003>.
5. Metheny NA, Schallom L, Oliver D, Clouse RE. Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care*. 2008;17(6):512-519.
6. Williams A, Leslie G. A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: part II. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005;21: 5-15
7. Williams TA, Leslie G, Mills L, Leen T, et al. Frequency of aspirating gastric tubes for patients receiving enteral nutrition in the ICU: a randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(7):809-16. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607113497223.-b>
8. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN*. 2009;33:122-67.



9. Metheny NA, Mills AC, Stewart BJ. Monitoring for intolerance to gastric tube feedings:a national survey. *Am J Crit Care.* 2012;21(2):e33-40. <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2012647>.
10. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):277-316.
11. Sucu G. Enteral beslenmede tasarlanan karar destek sistemi'nin hasta bakım sonuçlarından gastrik intolerans, diyareye etkisi ve sistemi kullanan hemşirelerin deneyimlerinin tanımlanması. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Doktora tezi, İzmir, 2012.
12. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *J C Intensive Care Med.* 2010;36(8):1386-1393.
13. Canadian Clinical Practice Guidelines [Internet]. Available from: <https://criticalcare-nutrition.com/docs/CPGs%202015/1.0%202015.pdf> 1-17.
14. Kenny DJ, Goodman P. Care of the patient with enteral tube feeding: an evidence- based practice protocol. *Nurs Res.* 2010;59(1): 22-31.
15. Büyükçoban S. Enteral beslenme uygulanan yoğun bakım hastalarında iki farklı gastrik rezidüel volüm izlem protokolünün karşılaştırılması. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2008.
16. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding. *JAMA.* 2013;309(3): 249-56. doi: 10.1001/jama.2012.196377.
17. Booker KJ, Niedringhaus L, Eden B, Arnold S. Comparison of 2 methods of managing gastric residual volume from feeding tubes. *Am J Crit Care.* 2000;9(5):318-324.



## REVIEW ARTICLE / DERLEME

### The Role Of Conservative Methods In The Today's Treatment of Urinary Incontinence

#### Üriner Inkontinans Tedavisinde Günümüzde Kullanılan Konservatif Tedavi Yöntemlerinin Rolü

Merve Keskin Paker<sup>1</sup>, Nermin Akdemir<sup>1</sup>, Selçuk Özden<sup>1</sup>, Arif Serhan Cevrioğlu<sup>1</sup>, Mehmet Suhha Bostancı<sup>1</sup>, Hilal Uslu Yuvacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Sakarya, Turkey

**Corresponding Author:** Merve Keskin Paker

**E mail:** mervepaker@sakarya.edu.tr

**Cell Phone:** +90 532 3977308

**Business Phone number:** +902648884000

**Address:** Sakarya University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Adnan Menderes Street, Merkez Campus Sakarya, TURKEY, 54100

#### Abstract

Urinary incontinence (UI) is a condition that aggravates the performance status of the patient, decreases the quality of life, and has a high prevalence. When the incidence of urinary incontinence is observed, stress urinary incontinence (SUI) is the most common (49%), mixed urinary incontinence (MUI) is the second (29%) and urge urinary incontinence (UUI) (21%) is the least frequent in all ages.

Conservative methods are effective, well-tolerated, noninvasive, and safe treatment options for the treatment of UI. Conservative approaches can be summarized as lifestyle changes, bladder training, and pelvic floor muscle training (PFMT). PFMT includes biofeedback, vaginal pressure,

PFM exercises, electrical stimulation (ES), electromagnetic stimulation (EMS). The goal of rehabilitation is to achieve urethral stability by increasing the strength of the pelvic floor muscles. These approaches can result in approximately 26% reduction in incontinence episodes.

This article was conducted by examining the latest international literature data available on this subject. In this article, it is aimed to give an overview of conservative treatment in patients diagnosed with urinary incontinence.

**Key Words:** Urinary incontinence, Conservative methods, Pelvic floor muscle training, Biofeedback, Electrical stimulation, Electromagnetic stimulation

#### Özet

Üriner inkontinans (Üİ) , hastayı zorlayan, hayat kalitesinde düşüş yaşatan, yüksek prevalansa sahip bir durumdur. Üriner inkontinansın görülme oranlarına bakıldığında tüm

yaşlarda en sık SÜİ (%49), ikinci sıklıkta MÜİ (%29) ve en az sıklıkta ise Üİ (%21) görülmektedir.

Üİ tedavisinde konservatif yöntemler, etkili, iyi tolere edilebilen, noninvaziv ve güvenli tedavi seçenekleridir. Konservatif yaklaşımlar, yaşam tarzı değişiklikleri, mesane



eğitimi ve pelvik taban kas (PTK) rehabilitasyonu olarak özetlenebilir. PTK rehabilitasyonu içine biofeedback, vaginal ağırlıklar, PTK egzersizleri, elektriksel stimlasyon (ES), elektromagnetik stimlasyon (EMS) girer. Rehabilitasyonun amacı pelvik taban kaslarının gücünü artırarak üretral stabiliteyi sağlamaktır. Bu yaklaşımlarla inkontinans epizodlarında %26'ya yakın bir azalma elde edilebilir.

Bu alışma bu konuda mevcut son uluslararası literatür verileri incelenerek yapılmıştır. Biz bu çalışmada üriner inkontinans tanılı hastalarda konservatif tedavi hakkında genel bir bakış vermeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Uriner inkontinans, Konservatif yöntemler, Pelvik taban kas egzersizleri, Biofeedback, Elektriksel stimlasyon, Elektromagnetik stimlasyon

## **Introduction**

The definition of urinary incontinence (UI) was standardized and edited as "involuntary urinary incontinence" by The International Continence Society (ICS) in 2002. There are different rates in the prevalence studies for urinary incontinence in the literature, ranging from 11% to 57% <sup>1</sup>. Among these studies, in the EPINCONT study (n=27900), which had the highest number of cases, a postal survey method was used in Norwegian women and the prevalence of urinary incontinence was reported as 25% <sup>2</sup>.

UI is divided into subgroups: stress urinary incontinence (SUI), urge urinary incontinence (UII), mixed urinary incontinence (MUI), and overactive bladder (OAB). Risk factors for UI are; age, pregnancy, parity, obstetric causes, menopause, history of hysterectomy, obesity, smoking, diet, and genetic causes.

UI, which affects the quality of life considerably, is a highly probable curable health problem. There is a wide range of treatment options ranging from drug treatments, conservative treatments and, where necessary, surgical interventions. The main purpose of the treatments is to increase the strength of the pelvic floor muscles and correct the position of the urethra. The expected outcome of all these treatments is to increase the quality of life of the patient.

The choice of treatment for UI is based on etiopathogenesis. The aim of surgical approaches is to correct the deformed ureterovesical angle, to increase the strength (resistance) of the urethra and to provide its coaptation (capacity to close).

Behavioral therapy, timed voiding, fluid restriction, regulation of the gastrointestinal system, avoidance of irritant food, psychotherapy, pelvic floor exercises, biofeedback, pelvic electrical stimulation, and sacral nerve stimulation are applied in conservative approaches. Today, conservative methods are recommended as an alternative in the treatment of UI because the probability of side effects is close to zero and they are low cost. In the literature, continence rates are reported to be between 43% and 68% by using biofeedback and combined exercise methods<sup>3</sup>. In this article, it is aimed to review the actual situation of conservative treatment methods used in the treatment of UI in women.

## **Treatment of Urinary Incontinence**



The choice of treatment for UI is mainly based on etiopathogenesis. The main purpose of the treatments is to increase the strength of the pelvic floor muscles and correct the position of the urethra. Although UI is not a life-threatening discomfort, patients develop emotional disorders up to depression due to the feeling of discomfort caused by constant wetness and irritation. It is known that the sexual life of patients with UI, their daily domestic and business activities are affected and that to prevent this condition, limit their social and physical activities and even reduce their fluid intake.

First and second-line diagnosis and treatment recommendations for female incontinence were identified in the Third International Incontinence Consultation (IIC) report<sup>4</sup>. Conservative, pharmacological, and surgical methods are being tried in the treatment of patients with UI. The purpose of this is to regain bladder control. The expected outcome of all these treatments is to increase the quality of life of the patient.

### ***Conservative Treatment Approaches in Urinary Incontinence***

Conservative treatments are the treatment methods that are effective, safe, tolerable, and preferred by many patients. Today, conservative methods are recommended as an alternative in the treatment of UI because the probability of side effects is close to zero and UI is low cost. Behavioral therapy, timed voiding, fluid restriction, regulation of the gastrointestinal system, avoidance of irritant food, psychotherapy, pelvic floor exercises, biofeedback, pelvic electrical stimulation, and sacral nerve stimulation are applied in conservative approaches. There are studies in the literature that have reported continence rates between 43% and 68% by biofeedback and combined exercise methods<sup>3</sup>.

Since the effect of incontinence varies from one patient to another, the patient's emotional level and expectations of the treatment should definitely be taken into account when planning the treatment. Therefore, the patient should be treated with the least invasive treatment that can be successful.

#### **1. Behavior Therapies:**

It is known that lifestyle interventions such as weight loss and reducing fluid intake decrease UI. Patients are advised to modify their diet and lifestyle to improve their quality of life. In general, patients should pay attention to the amount of fluid they take. Some foods and drinks are thought to trigger detrusor activity and an overactive bladder problem. Therefore, it is recommended to avoid foods and drinks such as alcohol, caffeine, carbonated foods, tomato and tomato products, spicy foods, citrus type fruits and fruit juices, artificial sugars, chocolate, corn syrup, sugar, and honey.

##### ***a. Diet:***

It is known that consumption of caffeinated foods facilitates the formation of UUI. Therefore, foods containing caffeine are limited. Fizzy drinks, tea, coffee, alcohol and chocolate is removed from the diet



because they cause diuresis. Consumption of foods that cause irritation in the genitourinary system should also be limited.

It is important to take fibrous food and sufficient fluid since the consolidation is usually associated with UI. Therefore, fluid intake should not be extremely limited. The person should consume at least 2-3 liters of liquid per day. Thus, constipation is prevented and urine is diluted.

***b. Fluid Restriction:***

A healthy person voids 4-6 times during the day and 1-2 times at night, a total of eight times a day. In each micturition, patients needs to urinate at an average of 300cc so that the bladder is fully emptied. If the patient urinates more frequently and urinates in fewer amounts, the bladder capacity will become smaller and smaller since there is no complete ejaculation.

Attention should be paid to the diurnal rhythm of liquid consumption. For example, the fluid restriction should be made at night to reduce the patient's nocturia. Foods that increase diuresis should not be consumed, especially during the evening hours.

***c. Bladder Training:***

First, the patient should be educated about the anatomy and pathophysiology of the lower urinary tract. The urination schedule should be determined by looking at the daily voiding intervals in the bladder diary. The patient should be encouraged to urinate according to the schedule even patients do not need for micturition. The aim here is to open the voiding intervals and provide more urine output. The extension of the weekly urination interval is calculated. The voiding interval is increased by approximately 30 (15-60) min each week. It is aimed to reach a 3-4 hour interval. After 6 weeks, the bladder schedule is reviewed. A 60% reduction in incontinence episodes can be observed by this training. Besides, patients may be advised to urinate before starting physical activity.

For example, in a study aimed at examining the effects of the combination of behavioral therapy and drug therapy, it was shown that combining drug and behavioral therapy in a gradual program might provide additional benefit for patients with UUI <sup>5</sup>. Patients were randomized as first group-behavioral therapy, second group-drug (oxybutynin chloride) therapy, and third group-control group (adiaphorous) at the beginning of the study. At the end of 8 weeks, subjects who were dissatisfied with the treatment were offered a chance to proceed to the combined treatment. Of the 197 patients, 35 agreed to switch to combined treatment. Eight cases (12.7%) in the first group proceed from behavioral therapy to behavioral and drug treatment. It provided an average reduction of 57.5% in incontinence with a single treatment and an average reduction of 88.5% in incontinence with a combined treatment as well as provided additional benefit in terms of recovery (P=.034). Twenty-seven people (41.5%) in the second group went from drug therapy to combined drug and behavioral therapy. Additionally, an extra improvement was observed - there was a





72.7% reduction in incontinence with a single treatment and an 84.3% reduction in incontinence with combined treatment ( $P = .001$ ). This study demonstrated that combining drugs and behavioral therapy in a gradual program could provide additional benefits for patients with UUI<sup>5</sup>.

## **2. Physical Therapy Methods:**

The determination of muscle strength of the pelvic floor muscles by vaginal palpation is our key examination in the application of physical therapy methods. If pelvic muscle strength is  $<3$ , electrical stimulation is applied as a passive method. Physical therapy is continued until the muscle strength reaches the level of 3 with the treatment and if there is no improvement, surgical treatment should be applied. When pelvic muscle strength is determined as (3 and  $> 3$ ), exercise biofeedback, vaginal cone, and magnetic field treatments can be applied<sup>6,7</sup>.

Conservative treatment including physical therapy and exercise should absolutely be tried in UI, except in cases with the severe anatomic disorder and cases diagnosed with definitive surgical indication. Recovery with conservative treatment in patients with SUI varies by 59-70%<sup>8,9</sup>.

### **a. Pelvic Floor Muscle Training (PFMT):**

Exercise is very effective in increasing the muscle strength of the pelvic floor and is a behavioral treatment option applied in the prevention and treatment of incontinence. Short verbal warnings to women are not enough to teach them how to do the exercises correctly. The patients cannot learn which muscles to flex unless tested directly. For this reason, patients are taught to relax the pelvic floor muscles by vaginal digital palpation in the supine position, knees flexion with head raised slightly, abdominal, hip and thigh muscles in loose position (lithotomy position) and the patient is observed to flex the right muscle group. Patients do these exercises 3 times a day for 12 weeks, in the way that 10sec. contraction and 10sec. in the form of relaxation periods. The number of contractions is gradually increased and it reaches 60 repetitions per day. Patients exercises should be applied in 3 different positions - lying down, sitting and standing. If the patient is unable to flex the right muscle, the desire to urinate accidentally may become increasingly congested or exercise may not be effective. The most important factor in the success of exercises is thought to be to supervise exercises with a physiotherapist or a trained nurse. In the correct pelvic floor muscle contraction, the clitoris is pulled down, the vagina is pulled inwards, and the anus thickens.

With PFMT, it is possible to improve the success of increasing muscle strength and delaying urinary incontinence. If the patient learns to flex the pelvic floor muscles correctly, a decrease in incontinence episodes can be observed quickly. However, increasing muscle strength is a time-sink process and no response can be obtained before 4 weeks. It is known that the formation of muscle hypertrophy occurs not before 8 weeks and training should continue for at least 15-20 weeks.



It has been reported that exercises have a success rate of 65-75% in the short term, but the success rate is low due to poor patient compliance in long-term results in Cochrane screening. Moreover, it has been found that only half of the women have continued their exercises in a 5-year follow-up.

***b. Biofeedback (BF):***

Biofeedback is used for the evaluation and treatment of pelvic floor muscle strength. BF is the projection of physiological events into visual and auditory signals. Since it is an active method, muscle strength increase is higher. Superficial and vaginal electrodes can be used in biofeedback and when the patient contracts his muscles, he/she can see them on the screen as visual or auditory signals. With these warnings, patient can learn to flex or relax his muscles correctly. Use of BF in UI; BF is used in patients with detrusor instability to teach the voluntary inhibition of detrusor contractions, as well as relaxation of abdominal muscles and pelvic floor muscle contraction. This technique is time-consuming and requires the patient to be motivated, independent in patients daily life, and normal in terms of his/her cognitive functions.

When the current literature is examined, Wang et al. compared BF exercises with exercise alone or with exercise applied by intravaginal electrodes. They conducted this study in 103 women between the ages of 15 and 71. The treatment was administered for 12 weeks and results were better in the BFgroup, although the cure rate varied between the groups.

In another study, 70 women were given medical treatment due to UUI and 30 were taken to BF or PFMT group when there was no response to treatment. Although the cure rate was unchanged, larger bladder volumes were obtained in the BF group <sup>10</sup>.

In a study in which Choi et al. investigated the effect of behavioral therapy; BF and functional electrical stimulation were applied to the first group and only PFMT was applied to the second group. Statistically, the frequency and amount of urinary incontinence in the BF group were reported to decrease significantly compared to the PFMT group <sup>11</sup>.

***c. Vaginal Cones:***

Vaginal cones are applied both to learn exercise and to increase muscle strength. Cone weights range from 20 to 90 gr. Treatment is first started as 10 minutes then increased to 20 minutes and the procedure is repeated twice a day and caused strong isometric contractions in pelvic floor muscles. Weight is increased as muscle strength increases <sup>12</sup>. The application of the vaginal cones in standing position causes the feeling of slipping, which in turn triggers the contraction of the pelvic floor muscles.



The most important advantage is that vaginal cones can be applied without supervision, giving the patient the chance to apply at home. It is not recommended for use in the presence of advanced pelvic organ prolapse. Vaginal cones are not accepted by some women and may cause vaginitis, pelvic pain, and ultimately patient non-compliance.

***d. Magnetic Field Treatments:***

The magnetic field is applied to the patient in the sitting chair and controlled by an external apparatus. The force and magnitude of the magnetic field are adjusted by changing the frequency and amplitude. Since the impact is the largest in the center, the perineum should be located in the middle of the seating area. It is applied in 2 periods of 10 minutes, 2 times a week for 8 weeks at 10-50 Hz. 1-minute rest is left in between periods. This treatment is recommended for use in elderly and obese patients<sup>7,13</sup>.

***e. Electrical stimulation (ES):***

A medium-frequency current, the interferential current is used in ES. Faradic current is abandoned because there is a lot of pain with it. Interferential current application can be done by an electrode or vaginal probe. The vaginal probe is more preferred. Mechanism of action; ES applied intravaginally to the perineum region allows to increase urethral sphincter function and reduce bladder contractility. The effective frequency to inhibit bladder contractions in urge incontinence is 5-10 Hz. Urethral contraction should be activated in stress incontinence, the frequency should be between 10-50 Hz. and must be stimulated for five seconds, rested for 10 seconds. A total of 12 sessions of treatment are applied in 2 or 3 sessions per week, can be applied up to 16-18 sessions. Total treatment time is 20-30 minutes. The treatment time is shorter in the first sessions and in “urge” incontinence. The treatment time should not exceed 15 min<sup>14</sup>.

The sacral reflex arch should be intact; muscle denervation should be minimal and combined with active exercises for electrical stimulation to be successful. Besides, it is also more preferred in cases with muscle strength below 3/5. However, it is contraindicated in cases such as severe vaginal prolapse, pregnancy, vaginal infection, intense menstrual bleeding, cardiac arrhythmia, cardiac pacemaker, urinary retention, vesicourethral reflux.

The Posterior tibial nerve is a sensory-motor mixture peripheral nerve and originates from the spinal roots of L4-S3, which also directly contributes to sensory-motor control of the bladder and pelvic floor. Pretibial nerve stimulation (PTNS) is used to treat OAB due to its minimally invasive nature, no need for permanent implants, and its applicability in polyclinic conditions. PTNS is a minimally invasive method that does not require clinical conditions. Techniques developed for superficial, anal, and intravaginal stimulation is available.

Preyer et al. aimed to compare tolterodine with percutaneous tibial nerve stimulation therapy in a randomized controlled study, which conducted in 36 women with OAB symptoms. They administered



tolterodine (2mg bid p.o.) to the first group and PTNS weekly to the second group. At the end of twelve weeks of treatment, patients were followed up with QoL (quality of life) form for the total number of UI and its effect on the quality of life in 24 hours. The decrease in QoL scores and 24-hour incontinence attacks improved in both groups compared to pre-treatment ( $p = 0.002$ ). However, there was no statistically significant difference between the two treatment groups ( $p = 0.07$ ). The superiority of the treatments could not be determined, but PTNS administration was shown to cause fewer side effects than tolterodine ( $p = 0.04$ )<sup>15</sup>.

In a similar study, Souto and his colleagues investigated whether the combination of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) with oxybutynin was more effective than isolated treatment in the treatment of 75 women with overactive bladder syndrome. 75 women with OAB were prospectively randomized in three groups. They applied TENS to the first group twice a week (30-minute periods), 10 mg of slow-release oxybutynin to the second group daily, and the combination of TENS + oxybutynin (multimodal) to the third group. Patients were evaluated with ICIQ-SF, ICIQ-OAB and 3-day urination diaries in 0, 12th and 24th weeks. Significant improvement in OAB symptoms and quality of life (QoL) was observed in all groups after treatment ( $p = 0.0001$ ). Statistically, significant deterioration was detected in the second group although there was a correlation with the scores after the treatment (after 12th week) in the first and third groups at the 24<sup>th</sup>-week follow-up. As a result, the treatment success of TENS-added groups (either alone or in combination) was shown to be better<sup>16</sup>.

Sirls et al. retrospectively examined 113 patients with urge urinary incontinence and PTNS, unlike others. As a result of these examinations, the patients completed an average of  $10.5 \pm 3$  of the planned 12-week PTNS treatment. Additional therapies to PTNS (most commonly anticholinergics) were used in 40 patients (38.1%). The duration of the decrease in symptoms of patients varied between 6 and 12 weeks. Consequently, incompatibility with care and lack of efficacy limited long-term feasibility although the symptoms of most patients after weekly PTNS decreased<sup>17</sup>.

In another study, 60 women with OAB syndrome were randomized into two groups by Scaldazza et al. PFMT together with ES were applied to the women in Group A and PTNS were applied to the women in Group B. There was a statistically significant decrease in the number of daily urination, nocturia attacks, and UII in both groups, but the difference was found to be higher in women treated with PTNS. While the quality of life improved in both groups, frequency improved only in women treated with PTNS. Consequently, PTNS' superiority over ES was shown in this study<sup>18</sup>.

In another study, Manríquez et al. evaluated the efficacy of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS) in contrast to the extended-release oxybutynin (E.R.O.) in 70 patients with OAB by a prospective randomized study. The patients were followed up with a 3-day voiding diary and OAB-q before treatment



and after 12 weeks of treatment. Sixty-four patients completed the treatment protocol. No significant differences were found between the study groups in terms of age, body mass index, past hormone replacement therapy, smoking habits, menopause, and parity. No significant differences were observed in the analysis of the 3-day voiding diary before the treatment or in the results of the OAB-q. After 12 weeks of treatment, there was a statistically significant decrease in frequency, urgency, and UUI attacks compared to pre-treatment values. However, no significant difference was found between the two groups<sup>19</sup>.

### **Conclusion**

Conservative methods in the treatment of UI are effective, well-tolerated, and safe treatment options. The aim of rehabilitation is to provide urethral stability by increasing the strength of the pelvic floor muscles<sup>6,20</sup>. However, today, conservative approaches are considered to be at the stage of development and relatively new therapeutic modalities.

Conservative methods have a very important place in the treatment of incontinence due to their economic, noninvasive, high patient compliance, low side effects, easy to apply nature and positive results in treatment. Besides, the combination and comparison with medical treatment have been the subject of many studies. When the literature is examined, it is observed that the use of conservative treatment methods either individually or in binary-tripartite combinations gives more positive results. Since the effectiveness of the treatments is similar in general, individual characteristics of the patient, educational status, ease of follow-up come into prominence when deciding on the treatment method. The patient's dominant symptoms and the patient preference as well should be taken into consideration when choosing the treatment combination. Studies are ongoing in terms of different combinations that may be effective in the treatment of OAB.

**Conflict of interest:** 'none declared'.

### **REFERENCES**

1. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003;82(3):327-338.
2. Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, Hunskaar S. Age-and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(6):1004-1010.
3. Bumsz PA, Pranikoff K, Nochajski TH, Hadley EC, Levy KJ, Ory MG. A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. *Journal of Gerontology*. 1993;48(4):M167-M174.
4. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Third International Consultation on Incontinence; 2005 June 26-29; Mònaco [CD-ROM]. *Monaco: International Continence Society*. 2005.
5. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(4):370-374.
6. Davila GW, Guerette N. Current treatment options for female urinary incontinence--a review. *International journal of fertility and women's medicine*. 2004;49(3):102-112.
7. Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Management of urinary incontinence in women: scientific review. *Jama*. 2004;291(8):986-995.
8. Dannecker C, Wolf V, Raab R, Hepp H, Anthuber C. EMG-biofeedback assisted pelvic floor muscle training is an effective therapy of stress urinary or mixed incontinence: a 7-year experience with 390 patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2005;273(2):93.
9. Aksac B, Aki S, Karan A, Yalcin O, Isikoglu M, Eskiyurt N. Biofeedback and pelvic floor exercises for the rehabilitation of



- urinary stress incontinence. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2003;56(1):23-27.
10. Cherniack EP. Biofeedback and other therapies for the treatment of urinary incontinence in the elderly. *Alternative medicine review*. 2006;11(3):224.
  11. Choi YH, Baikj SH, Yoon H. FES-Biofeedback versus intensive pelvic floor muscle exercise for the prevention and treatment of genuine stress incontinence. *J Korean Med Sci*. 2000;15:303-308.
  12. Perkins J. Vaginal weights for assessment and training of the pelvic floor. *Journal of WOCN*. 1998;25(4):206-216.
  13. Klausner AP, Vapnek JM. Urinary incontinence in the geriatric population. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2003;70(1):54-61.
  14. Bø K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *Bmj*. 1999;318(7182):487-493.
  15. Preyer O, Umek W, Laml T, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;191:51-56.
  16. Souto SC, Reis LO, Palma T, Palma P, Denardi F. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World journal of urology*. 2014;32(1):179-184.
  17. Sirls ER, Killinger KA, Boura JA, Peters KM. Percutaneous tibial nerve stimulation in the office setting: real-world experience of over 100 patients. *Urology*. 2018;113:34-39.
  18. Scaldazza CV, Morosetti C, Giampieretti R, Lorenzetti R, Baroni M. Percutaneous tibial nerve stimulation versus electrical stimulation with pelvic floor muscle training for overactive bladder syndrome in women: results of a randomized controlled study. *International braz j urol*. 2017;43(1):121-126.
  19. Manríquez V, Guzmán R, Naser M, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;196:6-10.
  20. Townsend MK, Danforth KN, Lifford KL, et al. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;197(2):167. e161-167. e165.





## RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

### Varfarin Kullanan Hastalarda Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

#### Investigation of Acute Gastrointestinal Bleeding and Risk Factors in Patients Using Warfarin

Tayfun Temiz<sup>1</sup>, Selçuk Yaylacı<sup>2\*</sup>, Mustafa Volkan Demir<sup>3</sup>, Ahmed Bilal Genç<sup>2</sup>, Mustafa İhsan Usulan<sup>2</sup>, Ali Tamer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Praxis Dr.med. Thomas Klaiber Facharzt für Innere Medizin Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup> Beylikdüzü Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

İletişim: Uz. Dr. Mustafa Volkan Demir

Mail: mvolkandemir@gmail.com

Tel: 05303406422

\* Editör kurulda yer alması nedeniyle; yazının değerlendirilmesi ve takibi bağımsız farklı bir alan editörü tarafından yapılmıştır.

#### ÖZET

**Amaç:** Kanama varfarinin en sık yan etkisi olup, gastrointestinal sistem kanamalarının en sık görüldüğü yerdir. Bu çalışmada varfarin kullanan ve gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ile yatırılan hastaların klinik özelliklerini ve kanama riskini artıran faktörleri araştırmayı hedefledik.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada; 2009 ve 2013 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarine bağlı GİS kanaması teşhisi ile yatırılarak tedavi olan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dosyaları incelenerek hastaların endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, varfarin tedavisini başlayan klinik, INR takibi olup olmadığı

ve klinik sonuçları gözden geçirildi. Veriler analiz edilerek risk faktörleri araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın, 22 (%48,9)'i kadın ve 23 (%51,1)'u erkekti. Hastaların ortalama yaşı 67,3±12,9 idi. Hastaların tümü üst GİS kanama idi. varfarinle birlikte 6 (%30) hasta da asetilsalisilikasit kullanımı, 3 (%15,8) hastada non steroid antiinflamatuar kullanımı mevcuttu. 15 (%57,7) hasta profilaktik olarak proton pompa inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların 14 (%31,1)'üne kardiyoloji, 7 (%15,6)'sine nöroloji, 23 (%51,1)'üne kardiyovasküler cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise hematoloji tarafından varfarin başlanmıştı. Varfarin başlanan bölümlere göre yapılan alt gruplarda başvuru INR düzeyleri, geliş hemodinamik parametreleri ve klinik sonuçları arasında fark yoktu. En sık endoskopik tanı eroziv



gastrit veya odağı belli olmayan kanamalar idi. INR takipli ve takipsiz hastalar geliş tansiyon, geliş nabız, geliş hemoglobin, geliş INR ve TDP ihtiyacı bakımından farklı değildi. TDP verilen hastalarda delta INR' yi etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit uygulamasıydı.

**Sonuç:** Varfarine bağlı GİS kanama hastalarının çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi

**SUMMARY**

**Introduction:** The most common adverse effect of varfarin is bleeding which most commonly takes place in the gastrointestinal tract. In this study, we aimed to investigate the clinical features and risk factors for bleeding of the patients who were hospitalized for upper gastrointestinal bleeding while on coumadin therapy.

**Materials and Methods:** In this study, we evaluated retrospectively 45 patients who were hospitalized at our gastroenterology clinic from 2009 to 2013 for gastrointestinal bleeding. The endoscopic and clinical findings, treatment, and clinical outcomes were reviewed. Patients were evaluated according to varfarin indication and reversal.

**Results:** Of the 45 patients, 22 (48.9%) were female and 23 (51.1%) were male. The mean age was 67,3±12,9. All of the patients had upper gastrointestinal bleeding. Six (30%) patients were using acetylsalicylic acid, and three (15.8) patients were on non-steroidal anti-inflammatory drugs. 15 (57.7) patients had been using proton pump inhibitor as a prophylactic measure. When varfarin indications were analyzed according to the clinics,

hastalarının oluşturduğu gözükmetedir. Hastalar genellikle yaşlı ve ek problemleri olan hastalardır. Bu hastaların tedavisinde varfarin yan etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve varfarin endikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır

**Anahtar kelimeler:** varfarin, gastrointestinal kanama

14 patients (31.1%) were prescribed varfarin by cardiology clinic, seven (15.6%) patients by neurology clinic, 23 (51.1%) patients by cardiovascular surgery clinic and one (2.2%) patient by hematology clinic. There was no difference in the initial INR levels, hemodynamic parameters and clinical outcomes between the clinics that started varfarin. The most common endoscopic diagnosis was erosive gastritis or bleeding from unknown source. Initial INR levels, blood pressure, heart rate, initial hemoglobin, and the amount of FFP used were not different between groups of patients remained on follow-up and lost to follow up. Predictors affecting delta INR in patients receiving FFP were found to be age, gender, indication for varfarin and presence of vitamin K treatment.

**Conclusion:** Most of the patients with gastrointestinal bleeding due to varfarin seems to be from cardiology and cardiovascular surgery. Also, these patients were usually elderly with co-morbid diseases. We suggest that age, gender and varfarin starting indication should be considered in the treatment of gastrointestinal bleeding due to varfarin to ensure effective dose for varfarin reversal.

**Key words:** varfarin, gastrointestinal bleeding



**GİRİŞ VE AMAÇ:** Üst GİS kanamaları, özofagusun üst kısmı ile treitz ligamanı arası herhangi bir yerden lümen içine olan kanamalara denir. Akut üst GİS kanamaları sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Peptik ülser kanaması, tüm vakaların yaklaşık %50'sinden sorumlu olan üst gastrointestinal kanamalarının en sık nedenidir; bunu özofagit ve eroziv hastalık izlemektedir. Varis kanaması, siroz hastalarında %50-60 oranında kanama nedenidir. Ölüm oranı % 3-14 arasında değişmektedir. Mortalite, yaş arttıkça artmaktadır ve komorbidite nedeniyle hastaneye kabul edilen hastalarda belirgin şekilde yüksektir (1,2).

Varfarin çeşitli endikasyonlarla yaygın kullanılmaktadır. Uzun dönem varfarin kullanan hastalarda kanama komplikasyonu görülebilmektedir, en sık kanama odağı ise gastrointestinal sistemdir (3).

Çalışmamızda, 2009-2013 tarihleri arasında Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarin kullanan ve üst GİS kanama teşhisiyle interne edilerek tedavi edilen hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek varfarin kullanan hastalarda kanamaya neden olan risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız 2009-2013 yılları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarine bağlı üst GİS kanaması teşhisi ile yatarak tedavi gören hastaların retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi.

Hastane kayıtlarından ulaşılarak incelenen hasta dosyalarından, hastaların laboratuvar bulguları, endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, klinik sonuçları gözden geçirildi. Çalışmaya alınan hastalar INR takibi ve tedavi başlanan disipline göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve endoskopik bulgularına göre Rockall skorları hesaplandı. Hesaplama yaş >80 ise 2, 60-80 ise 1, <60 ise 0; sistolik kan basıncı < 100 mm/Hg ise 2, sistolik kan basıncı ≥ 100 mm/Hg ve nabız >100/dk ise 1, sistolik kan basıncı ≥ 100 mm/Hg ve nabız < 100/dk ise 0 puan; komorbidite yoksa 0, kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı ve majör komorbidite varsa 2, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği ve yaygın malignitelere 3 puan; endoskopide odak yoksa ya da Mallory Weiss yırtığında 0, malignitelere 2, diğer endoskopik tanılarda 1 puan; kanama işareti yok ya da benek işareti varsa 0, görünen damar, yapışık pıhtı ya da aktif kanama varsa 2 puan olacak şekilde



hesaplamaya katıldı. Rockall skoru  $\leq 2$  ile  $\geq 3$  olan hastalar ayrı olarak gruplandırıldı. Hastalara verilen TDP miktarı ile INR değişimi arasındaki ilişki incelendi.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 18 yaş üstü
2. Varfarin kullanan
3. Gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle hastaneye yatan hastalar

Varis kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Araştırmanın Etik Yönü:** 18/06/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473.050.01.04/46.

**İstatistiksel Analiz:** Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzdelik oran olarak belirtildi.

INR takibi, tedavi başlanan disiplin ve rockall skoruna göre alt gruplara ayrılmış olan hastalar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 2' li alt grup karşılaştırılmalarında t-testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2' den fazla alt grup karşılaştırıldığında ise normal dağılım gösteren sayısal veriler tek yönlü ANOVA, dağılım normal olmayan sayısal veriler Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Hastaların INR düzeyleri verilen TDP ünitelerine göre değişimi değerlendirmek için tekrarlı ölçümler ANOVA ve general lineer model varyans analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda  $<0,05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 45 hastanın yaşları 41 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $67,3 \pm 12,9$  idi. Olguların 22'si (%48,9) kadın ve 23'ü (%51,1) erkekti. Üç hasta da NSAİİ kullanım öyküsü mevcuttu. Varfarin ile birlikte 6 hastanın aspirin kullandığı tespit edildi. 38 hastada varfarin endikasyonu dışında ek hastalık mevcuttu, 1 hasta sigara

kullanmaktaydı, daha önce kanama geçiren hasta sayısı 5 (%11,1) iken eski ülser tanılı hasta sayısı 1 idi ve tamamı üst GİS kanamayı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Takip edilen hastaların varfarin endikasyonu dışındaki ek hastalıklarına baktığımızda 6 (%15,8) hasta DM, 11 (%28,9) hasta SVO, 2 (%5,3) hasta KAH, 2 (%5,3) hasta KKY, 3 (%7,9) hasta malignite, 4 (%10,5) hasta HT, 1 (%2,6) hasta KOAH’ 1’i idi.

Hastaların 37 (%82,2)’ si melena, 8’ i (%17,8) ise hematemez şikayetiyle başvurmuştu, takip edilen tüm hastalara ortalama 24 saatte (min-max 6-96 saat) üst GİS endoskopisi yapıldı, bunların 2 (%4,4)’ sinde doedonal ülser, 9 (%20)’ unda gastrik ülser, 1 (%2,2)’ inde hem gastrik hem doedonal ülser, 1 (%2,2)’ inde özafajit, 1 (%2,2)’ inde dieulafoy lezyonu, 15 (%33,3)’ inde eroziv gastrit saptandı ve 16’sında (%35,6) kanama odağı saptanamadı. Hastaların başvuru INR değerleri 6,1 (min-max: 2,5-40), ortalama başvuru hemoglobin düzeyi 8,1±1,9 mg/dl idi.

Başvuru anındaki ortalama sistolik kan basıncı 111±24 mm/Hg iken, ortalama diastolik kan basıncı 70±84 mm/Hg idi. Geliş nabızı ortalama 83±89 /dk idi. Hastaların ortalama rockall skoru ise 3 (0-7) idi (Tablo 2).

Yapılan gastroskopi sonucunda 12 hastada ülser saptandı, forrest sınıflamasına göre dağılımı ise; 3 (%25) hastada forrest 1b, 1 (%8,3) hastada forrest 2a, 1 (%8,3) hastada forrest 2c, 7 (%58,3) hastada forrest 3 şeklindeydi.

Hastaların 16 (%35,6)’ sı atriyal fibrilasyon, 18 (%40)’ i kapak replasmanı nedeniyle, 5 (11,1%)’ i daha önce geçirilen serebrovasküler hastalık nedeniyle, 1 (2,2%)’ i ise geçirilmiş periferik vasküler tromboz nedeniyle varfarin kullanmaktaydı.

Hastalara varfarin başlayan klinik branşlara bakıldığında 14 (%31,1)’ üne kardiyoloji, 7 (%15,6)’ sine nöroloji, 23 (%51,1)’ üne kardiyovasküler cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise hematoloji tarafından varfarin başlanmıştı. Hastalar ortalama 5 (2,5-5) mg varfarin kullanmaktaydı ve ortalama 36 (1-200) aydır bu ilacı kullanıyorlardı. Hastaların 34’ünün (75,6) INR takibini düzenli yaptırmakta olduğu belirlendi.

Hastaların ortalama yatış süresi 4 (min-max 2-17) gündü, büyük çoğunluğuna ilk 24 (min-max 6-96) saatte gastroskopi yapıldı. 3 (%6,7) endoskopik tedaviye ihtiyaç duydu, bir hastaya argon, 2 hastaya skleroterapi enjeksiyonu yapıldı. Ortalama 3,4±2 ünite eritrosit replasmanı, 2,7±1,8 taze donmuş plazma replasmanı ve 6 (%13,3) hastaya K-vit uygulanması yapıldı. Hastaların hiç birinde tekrar kanama olmadı, cerrahi konsültasyona ihtiyaç duyulmadı, 1(%2,2) komorbid hastalıkları nedeniyle exitus oldu. Hastaların tedavileri ve klinik sonuçları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Hastaların INR ölçümlerini düzenli yaptırıp yaptırmayanlara göre iki gruba ayırıp karşılaştırma yapıldığında kanama şiddeti ile ilişkili geliş hemodinamik parametreler, geliş INR ve geliş Hb düzeyleri, ihtiyaç duydukları taze donmuş plazma ve eritrosit miktarları ile yatış süreleri farklı değildi (Tablo 3).

Kardiyoloji tarafından varfarin başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 4,9 (2,9-40,0), Nöroloji tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 7,0 (3,1-12,0), kardiyovasküler cerrahi tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 6,9 (2,5-11,0), hematoloji tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 6,0 (6,0-6,0) idi. Karşılaştırılan diğer parametreler Tablo 4’de gösterildi. Geliş INR düzeyleri, hemodinamik parametreleri, TDP ihtiyaçları ve yatış süreleri gruplar arasında farklı değildi.

Takip edilen hastaların yatış süreleri ve Rockall puanına göre karşılaştırdığımızda Rockall puanı  $\leq 2$  olan hastalar 5,4±3,6 gün yatarken, Rockall puanı  $\geq 3$  olan hastalar 4±1,6 gün saptanmış, istatistiksel fark saptanmadı.

Başvuran hastaların geliş INR düzeyleri terapötik aralıktan oldukça yüksek olması nedeniyle hastalara taze donmuş plazma ve K vitamini replasmanı yapıldı. Tedavi sonrası INR düzeyleri terapötik aralığa geriledi. Artan TDP miktarlarına göre geliş INR düzeylerinde ne kadar düşüş sağlandığına bakıldığında tekrarlanan INR ölçümleri ile verilen, TDP miktarı arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.296$ ). Hastaların delta INR düzeyleri, yaş, cinsiyet, başvuru hgb, varfarin dozu, varfarin kullanım süresi ve K-vit. replasmanına göre, general lineer model varyans analizi ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit uygulanmasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Parametre	n (%)
Cinsiyet(E/K)	23 (51,1) / 22 (48,9)
Yaş*	67,3±12,9
NSAİİ kullanım öyküsü	3 (15,8)
Asetilsalisilik asit kullanımı	6 (30)
Sigara	1 (7,1)
Ülser öyküsü	1 (5,6)
Kanama öyküsü	5 (11,1)
PPI kullanımı	15 (57,7)
Yandaş hastalık	38(84,4)

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi. \*Ortalama standart sapma

**Tablo 2: Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları**

Parametre	n (%)
Melena	37(82,2)
Hematemez	8(17,8)
Endoskopik tanı	
Duodenal ülser	2 (4,4)
Gastrik ülser	9 (20)
Gastrik ve duodenal	1 (2,2)
Özefajit	1(2,2)
Dieulafoy lezyonu	1(2,2)
Erozif gastrit	15(33,3)
Odak saptanmayan	16(35,6)
Rockall skoru**	3(0-7)
Geliş INR**	6,1(2,5-40)
Geliş Hb*	8,1±1,9
Geliş sistolik kan basıncı*	111±24
Geliş diastolik kan basıncı*	70±84
Geliş nabız*	83±89

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi. \*Ortalama standart \*\*Medyan (min-max)

**Tablo 3: Takipli ve takipsiz grup arasında kanama şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Parametre	Takipli hastalar n=34	Takipsiz hastalar n=11	P değeri
Geliş sistolik tansiyon*	111,5±19,1	110,1±16,2	0,82
Geliş nabız*	82,7±12,7	87,5±11,8	0,27
Geliş hemoglobin*	8,2±2,1	7,9±1,2	0,66
Geliş INR	6,05(2,5-40)	6,2(3,1-12)	0,45
TDP ünite	3(0-8)	3(1-4)	0,87
Eritrosit transfüzyonu (ünite)	3(0-10)	3(2-6)	0,29
Yatış süresi (gün)	4(2-17)	3(2-9)	0,31

Aksi belirtilmedikçe değerlermedyan (min-max), \*Ortalama standart sapma

**Tablo 4: Varfarin tedavisi başlanan disiplinler arasında kanama riski ve şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Parametre	Kardiyoloji n=14	Nöroloji n=7	KVC n=23	Hematoloji n=1	P değeri
ASA kullanım birlikteliği	3(30)	1(33,3)	2(33,3)	0(0)	0.92
Geliş INR	4,9(2,9-40,0)	7,0(3,1-12,0)	6,9(2,5-11,0)	6,0(6,0-6,0)	0.44
Geliş sistolik Tansiyon	110(60-140)	120(110-140)	110(80-160)	130(130-130)	0.19
Geliş nabız	78(60-98)	78(65-92)	88(80-117)	80(80-80)	0.17
Geliş hemoglobin	7,8(4,6-11,6)	8(6-9,5)	8,3(4,1-11,3)	9(9-9)	0.88
TDP replasmanı	2,5(0-7)	3,5(2-4)	2(0-8)	2(2-2)	0.40
ERT replasmanı	3(1-10)	3(2-5)	3(0-6)	4(4-4)	0.81
Yatış süresi	4(2-17)	4(3-5)	4(2-9)	5(5-5)	0.88

ASA: Asetil salisilik asit, TDP: Taze donmuş plazma, ERT : Eritrosit süspansiyonu,

KVC:Kardiyovasküler cerrahi



**Tablo 5. TDP verilen hastalarda delta INR yi etkileyen faktörlerin varyans analizi**

Parametre	R <sup>2</sup>	P değeri
Yaş	31,89	0,046
Cinsiyet	34,25	0,039
Geliş hemoglobin	20,9	0,103
Varfarin dozu	10,12	0,251
Varfarin kullanım süresi	15,09	0,163
Varfarin endikasyonu	24,92	0,021
K vit uygulaması	31,56	0,047

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Varfarin tromboemboli riski olan hastalarda profilaksi ve tedavi amacıyla uzun yıllardır etkin bir biçimde ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Terapötik aralığının düşük olması nedeniyle organ ve dokulardaki kanamalar başta olmak üzere kullanımıyla ilgili birçok sorunlar oluşabilmektedir. Komplikasyonların en başında gelen ise üst GİS hemorajileridir (4,5,6). Çalışmamızda varfarine bağlı üst GİS kanama ile başvuran hastaların demografik verileri, varfarin endikasyonu, geliş hemoglobinleri, geliş INR' leri, endoskopi sonuçları, yatış süreleri ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkileri incelendi.

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 67±12 idi. Hastaların ileri yaşta olması, yaşla birlikte varfarin kullanım sıklığının artmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Varfarine bağlı kanama komplikasyonu ile yaş arasında net bir ilişki gösterilemese de yapılan bazı çalışmalarda 40 yaşından sonra her bir dekada riskin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (7,8).

Üst gastrointestinal kanamalar gizli veya aşikâr şekilde olabilir. Aşikâr kanamalar; klinikte kendini hematemez, melena veya hematokozya şeklinde gösterir. Çalışmamızda acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların %82,2' sinin melena, %17,8' inin hematemezle başvurduğu görüldü. Hastaların en sık başvuru sebebi melena olarak tespit edildi. Üst GİS kanamalarla ilgili yapılan bir çalışmada en sık geliş şikâyetinin çalışmamızdaki gibi melena (%48 oranında) olarak belirtmiştir (9).

Hastaların endoskopi bulgularına bakıldığında hastaların %35,6' sında herhangi bir odak saptanmazken, odak saptanan hastalarda en sık eroziv gastrit mevcuttu (%33,3). Diğer endoskopik bulgular ise gastrik ülser (%20), duodonal ülser (%4,4) ve ozafajit (%2,2)' di. Yapılan bir çalışmada varfarin kullanımına sekonder gelişen üst GİS kanamalı hastalarda kanama odağı olarak en sık peptik ülser (%45) tespit edilmiştir. Diğer sık bir neden eroziv gastrit olarak saptanmış ve hastaların %29,7' sinde herhangi bir odak saptanmamıştır (5).

Oral antikoagulan kullanan 4204 hastanın incelendiği bir çalışmada, oral antikoagulana bağlı üst GİS kanamalarında eşlik eden ilaç kullanımının (asetaminofen dahil) üst GİS kanamasını artırdığını ve bu hastaların daha yüksek riskli olduğunu rapor etmişlerdir (6). Çalışmamızda 45 hastanın 9' unda eşlik eden ilaç kullanımı mevcuttu. Diğer bir çalışmada oral antikoagulanlarla birlikte NSAİİ kullanımının üst GİS kanama riskini 13 kat arttırdığı gösterilmiştir (6).

Üst GİS kanamalarında prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri ek hastalık varlığıdır. Varfarin endikasyonu yaratan hastalık dışında, hastaların %82,2 sinde komorbid hastalık mevcuttu, komorbid hastalık sıklığı literatürle benzer bulundu (5).

Varfarin tedavisi alan akut gastrintestinal kanamalı hastaları incelediği bir çalışmada hastalar normal terapötik aralıkta INR (2-3.9 arası 43 hasta) ve terapötik aralığın üzerindeki INR (4 ve üzeri olan 55 hasta) olarak iki gruba ayrılmış, iki gruptaki endoskopik bulgular, klinik bulgular ve sonlanım noktaları araştırılmıştır. INR değeri terapötik değer üzerinde saptanan hastaların %67' ine (37 hasta) üst GİS endoskopisi yapılmış, bunlardan %81.1' inde pozitif bulgular, %18.9' unda peptik ülser hastalığı saptanmış olup, hastaların %7.2' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastaların %38' ine alt GİS endoskopisi yapılmış ve bunlardan %57.1' inde anormal bulgular saptanmıştır ve bunların %9.5' i endoskopik tedaviye ihtiyaç duymuştur. INR değeri terapötik değer üstünde saptanan hastalardan 4 tanesi (%7.3) hastane takiplerinde ölmüştür. Bu bulgular, INR değeri terapötik aralıktaki hasta grubuyla karşılaştırıldığında iki grup arasında hastanede kalış süresi, transfüzyon yapılan kan miktarı, rekürren kanama sıklığı, cerrahi gereksinimi ve hastane içi mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular neticesinde INR değeri terapötik değer üzerinde olan gastrointesitinal kanamalı hastalarda endoskopik bulguların önemi vurgulanmıştır (10).



Bizim çalışmamızda da hastaların tümüne üst GİS endoskopisi yapılmış olup, hastaların %45' inde peptik ülser tespit edildi ve hastaların %6.7' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyuldu.

Verilen TDP ünitesine göre INR' yi tahmin etmek için yapılan bir çalışmada; kullandıkları formülde hastaların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti anlamlı buldukları görülmüştür (11). Biz de yaptığımız çalışmada INR' si yüksek olan hastalara yaptığımız TDP replasmanın INR' yi düşürme oranının aynı olmadığını gördük. Bu durumun hastaların yaş, cinsiyet, geliş hemoglobin, K-vit. replasmanı, varfarin dozu, varfarin kullanım süresi ve varfarin endikasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünerek general lineer istatistiksel analizine göre; yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit. uygulamasının INR düzeylerindeki düşüşü etkileyen faktörlerden olduğunu bulduk.

Değişik klinik durumlar nedeniyle varfarin başlanan hastalar INR ile takip edilmektedir, farklı hastalık tablolarında istenilen INR düzeyleri de değişkenlik arz etmektedir. Bu nedenle varfarin başlayan bölümlere göre değerlendirme yapıldı. Kanamayla gelen hastaların üçte ikisi AF ve kapak replasmanı tanılı Kardiyoloji ve KVC tarafından takip edilen hastalardı. INR değeri istenilen düzeyin altında tromboz riski artarken, istenilen düzeyin üstünde saptandığında ise başta GİS kanama olmak üzere, kanama riskini artırmaktadır. Bu durum; yandaş hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar, diyet ve ilaca uyum gibi birçok faktörden etkilenmektedir (4). Bu yüzden hastalar düzenli INR ölçümü ile takip edilmelidir. Bizim çalışmamızda hastalar INR takiplerine göre iki gruba ayrıldı, INR takipli ve INR takipsiz hastaların geliş sistolik tansiyonu, geliş nabızı, geliş hemoglobini, geliş INR, verilen TDP ve eritrosit suspansiyon ünite sayısı ve yatış süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. INR takipli ve takipsiz hastalar arasında beklenen asıl durum kanama sıklığıdır, fakat toplumda tüm varfarin kullanan hastaların bilgileri dökümente edilemediğinden kanama sıklığı tespit edilemedi.

Duodenal ülserli kanamalı 72 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, düşük risk grubundaki hastaların erken taburcu edilmesinin güvenli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tüm hastaların vital bulguların stabil, 60 yaş altı ve endoskopi de ülser üzerinde pıhtı veya kanama odağı saptanmamış ve ortalama yatış süresi 1.4 gün tespit edilmiştir. Bu hastalar taburcu olduktan 2 gün sonra değerlendirildiğinde hemogramlarının stabil seyrettiği ve tekrar kanama epizotunun olmadığı görülmüştür (12). Çalışmamızda hastalar Rockall puanı  $\leq 2$  ve  $\geq$



3 üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldığında hastaların yatış süreleri ile Rockall skoru arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni takip edilen hastaların çoğunun Rockall skoru yüksek olsa bile tekrar kanama oranı düşük olan odağı saptanamamış kanama ve erozif kanamalardan oluşması olabilir.

Sonuç olarak; kanama ile komplike olmuş varfarin kullanan hasta popülasyonunu çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi hastalarının oluşturduğu gözükmektedir. Hastalar genellikle yaşlı ve yandaş problemleri olan hastalardır. Bu nedenle hastalarda etkin doz sağlama ve monitörizasyon prosedürlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve ekip çalışmasının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların tedavisinde varfarin yan etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve varfarin endikasyonu ayrıntılı olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, varfarin kullanımında en önemli sorun başta üst GİS kanama olmak üzere kanama komplikasyonu olduğundan, kanamaya yol açan risk faktörlerinin ortaya konması adına kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209-24. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.011.
- 2- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318.
- 3- Wen-Chi Chen, Yan-Hua Chen, Ping-I Hsu, Feng-Woei Tsay, Hoi-Hung Chan, Jin-Shiung Cheng, Kwok-Hung Lai. Gastrointestinal Hemorrhage in Varfarin Anticoagulated Patients: Incidence, Risk Factor, Management, and Outcome. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 463767. Published online 2014 May 29. doi: 10.1155/2014/463767.
- 4- Philip A Tideman, Rosy Tirimacco, Andrew St John, Gregory W Roberts. How to manage varfarin therapy. *Aust Prescr.* 2015 Apr; 38(2): 44-48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
- 5- Konstantinos C Thomopoulos, Konstantinos P Mimidis, George J Theocharis, Anthie G Gatopoulou, Georgios N Kartalis, Vassiliki N Nikolopoulou. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-termoral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1365-1368.
- 6- Johnsen SP, Sørensen HT, Mellekjær L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen JH. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001 Aug;86(2):563-8.
- 7- Eroğlu M, Çınar O, Çevik E, Yamanel L, Durusu M, İnal V, ve ark. Varfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle acil servisten yoğun bakıma yatırılan olguların analizi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2011; 11: 9-12.
- 8- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandembroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-62.
- 9- Lewis, James D, Edward J, et al. Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 46-50.
- 10- Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking varfarin: endoscopic diagnosis, clinical management,

**Temiz ve ark.** *Varfarin Kullanan Hastalarda Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması.*

*Journal of Human Rhythm 2019;5(4):362-372.*



- andoutcomes. Gastrointest Endosc. 2003 Sep;58(3):369-73.
- 11- Rashidi A, Tahhan HR. Fresh frozen plasma dosing for varfarin reversal: a practical formula. Mayo Clin Proc. 2013 Mar;88(3):244-50. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.12.011. Epub 2013 Feb 27.
- 12- Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. Gastrointest Endosc. 1997 Jan;45(1):26-30.



## RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

### Vitiligo Hastalarında Sigara Kullanımının Hastalık Semptom ve Bulguları Üzerinde Etkisi Var Mıdır?

### Does Smoking Have an Impact on Symptoms and Signs of Disease in Vitiligo Patients?

Nur Cihan Cosansu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sakarya University, Education and Research Hospital, Department of Dermatology

**Corresponding author:** Nur Cihan COSANSU, Department of Dermatology, Sakarya University, Education and Research Hospital, Sakarya/Turkey, 54100

Telephone: +905072874750

E-mail: mimaroglu5@hotmail.com

#### ÖZET

**Amaç:** Kliniğimizde vitiligo nedeniyle takip edilen hastalarda sigara kullanımının hastalık semptom ve bulguları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Dermatoloji Kliniğinde poliklinik takibi olan hastaların retrospektif olarak dosyaları taranarak klinik ve laboratuvar verileri kayıt altına alındı. Hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları ve hastalıkları ile ilişkili bulguları retrospektif dosya verilerinden incelendi.

#### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to investigate whether smoking affects the symptoms and signs of vitiligo in patients followed up for vitiligo in our department.

**Materials and Methods:** In our study, the files of patients who were followed up in outpatient clinic in Dermatology Clinic of Sakarya University

**Bulgular:** Çalışmaya 217 hasta alındı. 52 hasta sigara kullanan (grup I) ve 165 hasta sigara kullanmayan grupta (Grup II) idi. Grup I ile Grup II karşılaştırıldığında sigara kullananların yaş olarak daha büyük ve erkek baskınlığında olduğu görüldü. Sigara içmeyen grupta Keobner fenomeni, halo nevüs ve lökotrişi anlamlı derecede fazla saptandı. Repigmentasyon sigara içenlerde daha az izlendi. HDL düzeyi sigara içen grupta daha düşük bulundu.

**Tartışma:** Vitiligo hastalarında sigaranın bırakılması repigmentasyonun sağlanması açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** vitiligo; repigmentasyon; sigara.

Medical Faculty Training and Research Hospital (SÜEAH) were included, and the records of the patients were retrospectively scanned and clinical and laboratory data were analyzed. Patients' demographic data, comorbid diseases and their findings related to their diseases were collected from retrospective file data.



**Results:** Two hundred and seventeen patients were included in the study. Fifty-two patients were in smokers group (group I) and 165 patients were in non-smokers group (Group II). When Group I and Group II were compared, it was revealed that smokers were older in age and male dominated. Koebner phenomena, halo nevus and leukotrichia

were significantly higher in nonsmoker group. Repigmentation was less frequent in smokers. HDL levels were lower in the smoker group.

**Conclusion:** Smoking cessation in vitiligo patients may be important in terms of repigmentation.

**Keywords:** vitiligo, repigmentation, smoking.

## Giriş

Vitiligo, genel popülasyonun % 0.5-1 'ini etkileyen ve pigmentasyon bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Vitiligo'nun kesin etiyojisi bilinmemektedir, ancak otoimmün, nörolojik ve ototoksik mekanizmaların rolü birkaç çalışmada gösterilmiştir. Vitiligo'nun genetiği hastalığa yatkın bireylerde meydana gelen otoimmün bir reaksiyon olduğu kabul edilmektedir.<sup>1</sup> Yetersiz beslenme, duygusal stres, otoimmünite, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, sepsis, güneşe maruz kalma, kimyasallar ve toksinler gibi faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir.<sup>2</sup> Aktif vitiligo hastalarının derisinde malondialdehit (MDA) seviyelerinde artış rapor edilmiştir. Ek olarak, vitiligo hastalarında glutatyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.<sup>3-6</sup> Sigara içmenin insan vücudunun hemen hemen tüm sistemleri üzerinde zararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Tütün dumanındaki en zararlı bileşikler katran, karbon monoksit, siyanür, toksik metaller (kurşun, arsenik ve kadmiyum) ve serbest radikallerdir. Sigara içmenin oksidatif stresi artırdığı ve vücutta doğal bir antioksidan olan glutatyon depolarını tükettiği bilinmektedir. Vitiligoda hücre ölümünün önemli nedenlerinden birisi, hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen türleri gibi serbest radikallerin birikmesidir. Dumandaki siyanür ise B<sub>12</sub> vitamininin aktif hale gelmesini engeller. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği vitiligoda yavaş repigmentasyon ile ilişkilidir.<sup>7</sup>

Bu çalışmada vitiligo nedeniyle takip edilen hastalarda sigara kullanımının hastalık semptom ve bulguları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Gereç-Yöntemler

Bu tanımlayıcı gözlemsel çalışma için, dermatoloji polikliniğine başvuran vitiligo hastalarının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. En az 6 aydır vitiligo tanısı olan, ardışık 217 segmental olmayan vitiligo hastası çalışmaya dahil edildi. Tedavi ihtiyacı olan sistemik hastalıkları bulunan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kaydedilen veriler;





hasta yaşı, cinsiyet, Fitzpatrick cilt tipi, vitiligo süresi, mukozal bölgelerin tutulumu, Koebner fenomeni, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, halo nevüs, lökotişi, peliozis varlığı, eşlik eden otoimmün hastalık, birinci derece akrabalarda aile öyküsü, sigara kullanımı, hastalık aktivitesi ve repigmentasyon durumunu içeriyordu. Ayrıca serum glukoz, CRP ve tiroid hormonu seviyeleri de kaydedildi.

Hastalar sigara içenler (grup 1) ve içmeyenler (grup 2) olarak ikiye ayrıldı. İki grubun klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 16 paket programı aracılığı ile analiz edilmiştir. Elde edilen verilerin normallik testleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Normal dağılımlı veriler için bağımsız örneklem t testi kullanıldı, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılan veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olması durumunda anlamlı farklılığın olduğu,  $p > 0,05$  olması durumunda ise anlamlı farklılığın olmadığı kabul edilmiştir.

### **Bulgular**

Çalışmaya dahil edilen 217 hasta sigara kullanan (grup 1,  $n = 52$ ) ve kullanmayan (grup 2,  $n = 165$ ) olarak ikiye ayrıldı. Tablo 1 grupların semptom ve bulgularının karşılaştırılmasını göstermektedir. Sigara içen vitiligo hastalarında yaş daha ileri ve erkek cinsiyet daha fazlaydı. Hastalık süresi bakımından gruplar arası farklılık saptanmadı. Ayrıca gruplar; eşlik eden otoimmün hastalık, deri tipi, peliozis varlığı, mukoza tutulumu, ailede vitiligo öyküsü ve ailede otoimmün hastalık bakımından benzer bulundu ( $p > 0.05$ ). Koebner fenomeni, halo nevüs ve lökotişi varlığı bakımından gruplar arası anlamlı farklılık vardı. Sigara içmeyen grupta Keobner fenomeni, halo nevüs ve lökotişi anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla;  $p = 0.001$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.02$ ).

Tablo 2 grupların repigmentasyon açısından karşılaştırılmasını göstermektedir. Sigara kullananlarda repigmentasyon daha az saptandı ( $p = 0.03$ ). Grup 2' de kendiliğinden repigmentasyon ve tedavi ile repigmentasyon daha fazla görüldü. Repigmentasyon yokluğu ise sigara içenlerin oluşturduğu grup 1' de anlamlı derecede fazlaydı.

Tablo 3 vitiligo hastalarında, grupların laboratuvar verileri açısından karşılaştırılmasını göstermektedir. Glukoz, CRP, ANA, Anti-TG, anti TPO, sedimantasyon ve trigliserid



düzeyleri gruplar arasında benzer bulundu ( $p>0.05$ ). HDL ise sigara içenlerde anlamlı derecede daha düşüktü ( $p= 0.01$ ).

**Tablo 1.** Grupların semptom ve bulgularının karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n=52)</b>	<b>Grup 2 (n=165)</b>	<b><i>p-değeri</i></b>
<b>Yaş</b>	39.0± 15.9	31.2± 17.2	<b>.004</b>
<b>Erkek Cinsiyet</b>	67.3 (35)	44.2 (73)	<b>.003</b>
<b>Hastalık süresi, ay</b>	65.1± 99.9	57.7± 82.4	.590
<b>Eşlik eden otoimmün Hastalık Öyküsü</b>	23.1 (12)	15.8 (26)	.267
<b>Deri Tipi:</b>			.944
1	9.6 (5)	7.3 (12)	
2	36 (69.2)	73.9 (122)	
3	11 (21.2)	18.2 (30)	
4	0 (0)	0.6 (1)	
<b>Koebner Fenomeni</b>	1.9 (1)	17.0 (28)	<b>.0001</b>
<b>Halo Nevüs</b>	1.9 (1)	10.9 (18)	<b>.004</b>
<b>Peliozis</b>	40.4 (21)	40.0 (66)	.594
<b>Lökotrişi</b>	0 (0)	3.0 (5)	<b>.025</b>
<b>Mukoza Tutulumu</b>	19.2 (10)	11.5 (19)	.207
<b>Ailede Vitiligo</b>	26.9 (14)	19.4 (32)	.281
<b>Ailede Otoimmünite</b>	21.2 (11)	25.5 (42)	.531

**Tablo 2.** Grupların repigmentasyon açısından karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n=52)</b>	<b>Grup 2 (n=165)</b>	<b>p-değeri</b>
Repigmentasyon			<b>.003</b>
- Spontan	17.3 (9)	23.0 (38)	
- Tedavi ile	5.8 (3)	21.8 (36)	
- Yok	76.9 (40)	55.2 (91)	

**Tablo 3.** Vitiligo hastalarında, grupların labaratuvar verileri açısından karşılaştırılması.

	<b>Grup 1 (n=52)</b>	<b>Grup 2 (n=165)</b>	<b>p-değeri</b>
Glukoz	99.3 ± 37.8	100.0 ± 26.9	.898
CRP	4.54± 4.09	3.81 ± 3.90	.320
ANA	1.38 ± 0.56	1.63 ± 0.48	.124
Anti-TG	46.6± 114.1	70.2 ± 184.0	.441
Anti-TPO	184.8 ± 328.8	88.0 ± 268.0	.100
Sedimantasyon	9.30 ± 7.85	12.1 ± 11.3	.157
HDL	43.6 ± 10.9	49.1 ± 13.6	<b>.011</b>
Trigliserid	133.2 ± 88.0	117.1 ± 72.5	.230

### **Tartışma**

Çalışmamızın başlıca sonuçları şunlardır: Sigara kullanan vitiligo hastaları yaş ortalaması daha büyük saptandı ve erkek cinsiyet daha baskındı. Sigara içmeyen grupta Kobner fenomeni, halo nevüs ve lökotrişi varlığı anlamlı derecede daha fazlaydı. Repigmentasyon sigara içen hastalarda daha az oranda gözlendi. Son olarak HDL sigara içen vitiligo hastalarında daha düşüktü.

Vitiligo günlük dermatolojik pratikte sık görülen bir hastalık olup etiyolojisi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Her ne kadar çeşitli teoriler öne sürülmüş, otoimmün teori ön plandadır, çünkü diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır.<sup>1</sup> Vitiligo hastalarının hem lezyonlu hem de lezyon dışı cildinde, azalmış seviyelerde katalaz aktivitesi ile birlikte reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış gözlenmiştir.<sup>5,8,9,10,11</sup> Normal melanositler, epidermiste oldukça pro-oksidan bir duruma yol açan aşırı ROS'a karşı savunmasızdırlar.<sup>12,13</sup> Pro-oksidanlar ve



antioksidanlar arasındaki dengesizlik, melanositlerin homeostazisini bozabilir, okside ve hasar görmüş proteinlerin veya organellerin birikmesine sebep olabilir, bunların sonucunda da melanositler tahrip olabilir.<sup>12-16</sup> Sigara içmenin insan vücudunun hemen hemen tüm sistemleri üzerinde zararlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Sigara içmek vücutta oksidatif stresi artırır, ayrıca vücutta doğal bir antioksidan olan glutatyon depolarını tüketir.

Çalışmamızda sigara içen grupta erkek baskınlığı ve ortalama yaşın fazla olması toplumun genelindeki durumu yansıtmaktadır. Vitiligo hastalarının yüzde 15 ila 25'i en az bir başka otoimmün hastalığa sahiptir.<sup>17</sup> Çalışmamızda bu oranlara uyumlu olarak, sigara içen grupta eşlik eden otoimmün hastalık sıklığı %23,1, içmeyen grupta ise %15,8 saptandı. Vitiligo hastalarının %6 ile %38'inde ailede vitiligo olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Bizim çalışmamızda ise sigara içenlerde bu oran %26.9 iken içmeyenlerde %19.4 bulundu. Lökotrişi, vitiligo da olguların %9-45'inde gözlenmektedir.<sup>19</sup> Bizim çalışmamızda ise sadece sigara içmeyen grupta ve %3 oranında izlenmiştir. Bu farklılığın sebebi muhtemelen çalışma grubundan kaynaklıdır. Koebner fenomeninin vitiligo da prevalansı oldukça farklıdır ve hastaların %21 ila %62'sinde ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>20</sup> Mevcut çalışmamızda ise sigara içmeyen grupta %17 iken sigara içenlerde %1,9 gibi düşük bir prevalansta bulundu. Halo nevüs vitiligo da tek veya çoklu olabilir, hastaların %20-50'sinde görülür. Biz ise sigara içenlerde %1,9, içmeyenlerde ise %10,9 bulduk. Diğer çalışmalar ile bu farklılığın sebebi muhtemelen çalışma grubunun özelliklerinin farklı olmasından kaynaklıdır. Ancak sigara içenlerde bu durumların az görülmesi sigaranın neden olduğu oksidan faktörlere yanıt olarak antioksidan sisteminde aktif bulunması kaynaklı olabilir. Daha önce de değindiğimiz gibi sigara repigmentasyonu birkaç sebeple bozmaktadır. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda da repigmentasyon sigara içen grupta daha az bulunmuştur. Ayrıca tedavi ile veya spontan repigmentasyon da daha az görülmüştür. Vitiligo hastalarında gruplara göre kan parametreleri incelendiğinde HDL dışında anlamlı bir farklılık saptamadık. HDL düzeyinin sigara ile daha düşük saptanması zaten bilinmekte olan bir durum olup, bu durum çalışmamızda vitiligo hastalarında da teyit edilmiştir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. İlk olarak, örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktü. İkinci olarak çalışmamız retrospektif dizaynda olup dosya taraması ile yapılmıştır. Üçüncü olarak hastalar sigara içen ve içmeyen olarak sadece iki gruba ayrılmış, sigarayı bırakmış olanlar sigara içmeyen grubuna dahil edilmiştir.



## Sonuç

Çalışmamızda sigara içmenin vitiligo hastalarında klinik ve bulgu açısından farklılık oluşturup oluşturmadığı araştırıldı. Sigara içen vitiligo hastalarının repigmentasyon açısından sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Daha büyük hasta popülasyonunda, sigara durumuna göre daha fazla grup oluşturularak yeni çalışmalar yapılması sigaranın etkileri konusunda daha aydınlatıcı olacaktır.

**Potansiyel Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Finansman Kaynakları:** Bu makale finansal olarak herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

## Referanslar

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65:473–91.
2. Jeon IK, Park CJ, Lee MH, Lee DY, et al. A multicenter collaborative study by the Korean society of vitiligo about patients' occupations and the provoking factors of vitiligo. *Ann Dermatol.* 2014; 26:349–56.
3. Dammak I, Boudaya S, Ben Abdallah F, Turki H, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation at the tissue level in patients with stable and active vitiligo. *Int J Dermatol.* 2009; 48:476–480.
4. Passi S, Grandinetti M, Maggio F, Stancato A, et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1998; 11:81–85.
5. Schallreuter KU, Wood JM, Berger J. Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991; 97:1081–1085.
6. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Can M. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18:683–686.
7. H.H. Park and M.H. Lee. Serum levels of vitamin B12 and folate in Korean patients with vitiligo, *Acta Derm Venereol* 85(2005), 66-7.
8. Boissy R E & Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res* 17, 208–214 (2004).
9. Schallreuter KU, Salem MA, Gibbons NC, Martinez A, et al. Blunted epidermal L-tryptophan metabolism in vitiligo affects immune response and ROS scavenging by Fenton chemistry, part 1: Epidermal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ ONOO<sup>-</sup>-mediated stress abrogates tryptophan hydroxylase and dopa decarboxylase activities, leading to low serotonin and melatonin levels. *FASEB J* 26, 2457–2470 (2012).
10. Sravani PV, Babu NK, Gopal K, Rama Rao GR, et al. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 75, 268–271 (2009).
11. Zhou Z, Li CY, Li K, Wang T, et al. Decreased methionine sulphoxide reductase A expression renders melanocytes more sensitive to oxidative stress: a possible cause for melanocyte loss in vitiligo. *Br J Dermatol* 161, 504–509 (2009).
12. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, et al. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol* 134, 1512–1518 (2014).
13. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol* 22, 245–250 (2013).
14. Wang X, Li K, Liu L, Shi Q, et al. AHR promoter variant modulates its transcription and downstream effectors by allele-specific AHR-SP1 interaction functioning as a genetic marker for vitiligo. *Sci Rep* 5, 13542 (2015).
15. Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway



- undermines H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 134, 2221–2230 (2014).
16. Beckman JS & Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 271, C1424–1437 (1996).
  17. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):295-302.
  18. J. P. Ortonne, D. B. Mosher, and T. B. Fitzpatrick. “Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin,” in *Topics in Dermatology*, J. P. Ortonne, D. B. Mosher, and T. B. Fitzpatrick, Eds., pp. 257–258, Plenum Medical Book, New York, NY, USA, 1983.
  19. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher DB, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. New York, McGraw Hill, 2003; 836-881.
  20. Barona MI, Arrunátegui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33:621–625.