



ISSN 2146-4006

Bozok Medical Journal

Cilt: 10, Sayı: 1, Mart 2020

BOZOK TIP DERGİSİ

Volume: 10, Number: 1, March 2020

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır

Official Journal of Yozgat Bozok University Medical Faculty

BOZOK TIP DERGİSİ



Cilt 10, Sayı 1, 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Prof. Dr. Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU

Yazı İşleri Müdürü
Dr. Öğr. Üyesi Yunus HACİMUSALAR

Editör
Prof. Dr. Ethem Serdar YALVAÇ

Editör Başyardımcısı
Prof. Dr. Ahmet Şükrü SOLAK
Prof. Dr. Levent IŞIKAY

Editör Yardımcıları
Prof. Dr. Hülya ŞİMŞEK
Doç. Dr. Çiğdem KADER
Doç. Dr. Mustafa KARA
Doç. Dr. Murat KORKMAZ
Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah GÜREL
Dr. Öğretim Üyesi Emre GÖKÇEN
Dr. Öğr. Üyesi Elif TURAN
Dr. Öğr. Üyesi Seda SABAH ÖZCAN
Dr. Öğr. Üyesi Sinan KARACABEY
Dr. Öğretim Üyesi Taylan ONAT
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tuğba OZAN
Dr. Öğr. Üyesi Sercan SARI

(İstatistik Editörü)
Doç. Dr. Mahmut KILIÇ
Dr. Öğretim Üyesi Elif ULUDAĞ
Dr. Öğretim Üyesi Gökçen AYDIN
AKBUĞA Öğr. Görevlisi Gözde ERTÜRK
ZARARSIZ

Dergimiz Türkiye Atf Dizini (Türkiye Citation Index), ULAKBİM Tıp Veri Tabanı (Türk Tıp Dizini) ve Türk Medline Ulusal Sağlık Bilimleri Süreli Yayınlar Veritabanı'na kayıtlıdır.

Yayın Türü / Type of Publication
Yerel Süreli Yayın / Periodical Publication

Basım Tarihi / Date of Publication
Mart 2020 / March 2020

Tasarım - Dizgi / Designing- Editing
Neşe KARABACAK

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 10, Sayı 01, 2020

DANIŞMA KURULU

Ak Hakan, Yozgat	Durusoy Serhat, Yozgat	Onat Taylan, Yozgat
Anlar Ömer, Ankara	Ede Hüseyin, Katar	Ozan Zeynep Tuğba, Yozgat
Aral Yalçın, Yozgat	Ede Ghaniye, Katar	Özkan Akyüz Esra, Yozgat
Arıkan Fatma İnci, Yozgat	Ekim Hasan, Yozgat	Öztekin Ünal, Yozgat
Arslan Ergin, Yozgat	Er Zafer Cengiz, Yozgat	Öztürk Hayati, Sivas
Arslan Halil, Ankara	Erbay Ali Rıza, Ankara	Öztürk Kahraman, İstanbul
Atabek Didem, Ankara	Erbay Ayşe, Yozgat	Presmann Mark R, ABD
Ataseven Hilmi, Sivas	Erdem Senay Bengin, Yozgat	Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Ateş Yalım, Ankara	Eren Gök Şebnem, Yozgat	Sabah Özcan Seda, Yozgat
Atılğan Kıvanç, Yozgat	Fırat Selma, Ankara	Sarı Sercan, Yozgat
Aypar Ülkü, Yozgat	Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat	Sarıkaya Pervin, Yozgat
Banlı Oktay, Ankara	Gümüşlü Saadet, Antalya	Sarıçoğlu Levent, Antalya
Bakırtaş Hasan, Ankara	Günaydın İlhan, Almanya	Saydam Levent, Ankara
Başer Emre, Yozgat	Gürdal Canan, Ankara	Selmi Volkan, Yozgat
Bavbek Canıgür Nehir, Ankara	Gürdal Mesut, Ankara	Sevcan Levent, Yozgat
Bayhan Seray Aslan, Yozgat	Gürel Abdullah, Yozgat	Sipahi Mesut, Yozgat
Bayhan Hasan Ali, Yozgat	Gürel Gülhan, Yozgat	Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Boran Mediha, Yozgat	Haberal Can İlkur, Yozgat	Suher Mehmet Murat, Ankara
Boynueğri Süleyman, Ankara	Hacimusalar Yunus, Yozgat	Şen İlker, Ankara
Bozkurt Murat, Ankara	Hamamcı Mehmet, Yozgat	Talih Gamze, Yozgat
Börekçi Elif, Yozgat	İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara	Tanık Nermin, Yozgat
Börekçi Hasan, Yozgat	İnan Levent Ertuğrul, Yozgat	Tubaş Filiz, Kayseri
Caltekin İbrahim, Yozgat	İnandıklıoğlu Nihal, Yozgat	Tuncer Baloş Burcu, Ankara
Canıklıoğlu Aysen, Yozgat	İntepe Yavuz Selim, Yozgat	Turan Elif, Yozgat
Cengiz Gül Ferda, Yozgat	Kader Çiğdem, Yozgat	Turan Yaşar, Yozgat
Çakmak Ayça, Yozgat	Kahraman Fatih Ahmet, Yozgat	Tutkun Lütfiye, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat	Kantekin Yunus, Yozgat	Tutkun Engin, Yozgat
Çiftçi Bülent, Yozgat	Kantekin Ünal Çiğdem, Yozgat	Türksoy Vugar Ali, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat	Kara Mustafa, Yozgat	Ulukavak Çiftçi Tansu, Ankara
Dağistan Hakan, Yozgat	Karaaslan Fatih, Kayseri	Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Daltaban İskender Samet, Yozgat	Karaaslan Özgül, Yozgat	Üstün Yaprak, Ankara
Demir Çaltekin Melike, Yozgat	Karacabey Sinan, İstanbul	Vural Sevilay, Yozgat
Demir Vahit, Yozgat	Karadöl Müjgan, Urfa	Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Demirdaş Ertan, Yozgat	Korkmaz Murat, Yozgat	Yıldırım Tekin, Yozgat
Demirtürk Fazlı, Tokat	Külah Bahadır, Ankara	Yılmaz Neziha, Yozgat
Dinç Soykan, Yozgat	Marklund Marie, İsveç	Yılmaz Seher, Yozgat
Doğanyigit Züleyha, Yozgat	Metin Bayram, Yozgat	

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlıklardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

BOZOK TIP DERGİSİ

Cilt 10, Sayı 01, 2020

YAYIN KURULU

Ak Hakan, Yozgat
Aran Turhan, Trabzon
Aral Yalçın, Yozgat
Arıkan Fatma İnci, Yozgat
Atılgan Remzi, Elazığ
Bayhan Hasan Ali, Yozgat
Çiçekçioğlu Ferit, Yozgat
Çiftçi Bülent, Yozgat
Çölgeçen Emine, Yozgat
Dinç Soykan, Yozgat
Doğanyigit Züleyha, Yozgat
Ede Ghaniye, Katar
Erbay Ali Rıza, Ankara
Eren Gök Şebnem, Yozgat
Ertürk Zararsız Gözde, Yozgat
Gözalan Ayşegül, Yozgat
Göçmen Ayşe Yeşim, Yozgat
Günaydın İlhan, Almanya
Gürdal Canan, Ankara
Gürel Abdullah, Yozgat
Haberal Can İlknur, Yozgat
Hacimusalar Yunus, Yozgat
İmamoğlu M. Abdurrahim, Ankara
İnan Levent Ertuğrul, Yozgat
Kader Çiğdem, Yozgat
Marklund Marie, İsveç
Öztemur Zekeriya, Sivas
Öztürk Hayati, Sivas
Öztürk Kahraman, İstanbul
Presmann Mark R, ABD
Polat Muhammed Fevzi, Yozgat
Sabah Özcan Seda, Yozgat
Solak Ahmet Şükrü, Yozgat
Saydam Levent, Ankara
Şahin Sevinç, Yozgat
Şimşek Hülya, Yozgat
Tokat Ali Osman, Yozgat
Turan Elif, Yozgat
Türkan Hülya, Yozgat
Ulusoy Tangül Sevgi, Yozgat
Yalvaç Ethem Serdar, Yozgat
Yılmaz Ercan, Malatya
Yılmaz Seher, Yozgat
Yılmaz Neziha, Yozgat

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 4 kez, Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

Yazışma Adresi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çapanoğlu Mah. Cemil Çiçek Cad. Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu 7. Km 66100 YOZGAT

YASAL UYARI: Bu dergide yayımlanan içerik kullanımından doğabilecek sonuçlardan veya yanlışlardan yayınevi ve editörler sorumlu tutulamayacaklardır. İçeriklerde yer alan görüşler ve fikirler yayınevi ve editörlerin görüşlerini yansıtmaz.

ORJİNAL ÇALIŞMA

1. Kliniğimizde Son Beş Yıllık İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavisi
Şule ÇİLEKAR, Ahmet DUMANLI, Gürhan ÖZ, Fatih ÇAKIROĞLU, Ersin GÜNAY 1-5
2. Ayaktan Tedavi Gören Yaşlı Hastalarda Psikiyatrik Bozukluk Dağılımının Değerlendirilmesi: Zor Bir Hasta Grubu
Murat Eren OZEN, Mehmet Hamdi ORUM, Aysun KALENDEROĞLU 6-12
3. Pilonidal Sinüs Hastalığı Tedavisinde Kriztalize Fenol Uygulaması; Tek Merkez Deneyimi
Mehmet PATMANO, Tufan GÜMÜŞ, Durmuş Ali ÇETİN, Yusuf YAVUZ 13-16
4. Rotavirus İnfeksiyonlarında Gastroenterit Dışı Bulgular
Yılmaz SEÇİLMİŞ, Feyza ESEN, Murat DOĞAN, Mehmet Adnan ÖZTÜRK 17-23
5. Adölesan Gebeliklerdeki Maternal ve Fetal Sonuçların Karşılaştırılması
Alper İLERİ, Hande İLERİ, Can ATA, Gökhan TOSUN, Mehmet ÖZEREN 24-29
6. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Bir Çocuk Hastanesinde Hepatit-A Seroprevalansının Değerlendirilmesi
Reyhan YİŞ, Süleyman DEĞİRMENCI 30-35
7. Epitelyal Over Kanserlerinde Cd24 Ve Cd44'ün İmmunohistokimyasal Olarak Karşılaştırılması ve Prognostik Değeri
Nahit ATA, Muzaffer SANCI, Mehmet KULHAN, Nur Gözde KULHAN, Can TÜRKLER, Tunay KİREMİTLİ, Sevil KİREMİTLİ 36- 42
8. Ektopik Gebelerin Retrospektif Analizi Ve Mevsimlere Göre Dağılımının Değerlendirilmesi
Gülten SAĞIR, Bakiye AKBAŞ, Özgür ÖZDEMİR, Zeliha AYDIN KASAP 43-49
9. Endovasküler Koil Embolizasyonu İle Tedavi Edilen İntraserebral Anevrizmalarda Manyetik Rezonans Perfüzyon Dinamiğinin Değerlendirilmesi
Gökhan POLAT, Suat EREN, Akın LEVENT, Hayri OĞUL, Mecit KANTARCI 50-54
10. Kırsal Alanda Yaşayan Hipertansiyon Hastalarının İlaç Tedavisine Uyumluluğu
Dilek EFE ARSLAN, Nazan KILIÇ AKÇA 55-62
11. Elde Kitle Olgularına Yaklaşımda Tendon Kılıfı Dev Hücreli Tümörün Preoperatif Ön Tanı Sıklığı Ve Nükse Etkisi
Kağan GÜRBÜZ, Yakup EKİNCİ, Sabri BATIN, Alper ÇIRAKLI 63- 67
12. Adenoid ve Tonsil Cerrahisi Yapılan Hastalarda Ses Parametrelerindeki Değişiklikler
Yunus KANTEKİN, Haldun OĞUZ, Necmi ARSLAN, Eren TAŞTAN, Münir DEMİRCİ 68-74
13. Akut Pulmoner Emboli Hastalarında Galectin-3
Mustafa ÇELİK, Ahmet AVCI, Recep KARATAŞ, Ahmet ERSEÇGİN, Fikret KELEŞ, Ahmet YILMAZ, Fatmagül CAN, Erdoğan SÖKMEN, Murat ERER 75-82
14. Çocuk Cerrahisine Başvuran Olgularda İnguinal Bölge Patolojilerinin Değerlendirilmesi: Tek Hekimin Deneyimleri ve Yaşadığı Zorluklar
Sevgi ULUSOY TANGÜL 83-87
15. Spontan Abortusların Mevsimsel Dağılımlarının İncelenmesi
Bakiye AKBAŞ, Gülten SAĞIR, Özgür ÖZDEMİR, Zeliha AYDIN KASAP 88-93
16. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında Dispne Şiddetinin Denge Üzerine Etkileri
Nalan OGAN, Aslıhan UZUNKULAOĞLU, E. Eylem AKPINAR 94-99
17. Sağlıklı Vericilerin Yaşı Toplanan Periferik Kök Hücre Miktarı Üzerinde Etkili Midir?
Zafer GOKGOZ 100-105
18. Astım Tanılı Hastalarda Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemi Kullanımlarının Değerlendirilmesi
Pınar YILDIZ GÜLHAN, Fatih ÜZER, Ege GÜLEÇ BALBAY 106-110
19. Atriyoventriküler Nodal Reentran Taşikardi Ablasyonunda Komplikasyon Oranlarımız ve İşlem Güvenilirliği
Mustafa YOLCU 111-114
20. İnfertil Bireylerde Semen Hacim ve Sperm Uzunluk Ölçümlerinin Ezrin ve N-Kaderin Proteinleri İle İlişkilendirilmesi
Esra İBİŞ, Nazlı Ece GÜNGÖR ORDUERİ 115-121
21. Sağlık Çalışanları Arasında Sık Görülen Gastrointestinal Rahatsızlıklar
Elif BÖREKÇİ 122- 125
22. Matür Katarakt Olan Hastalarda Femtosaniye Lazer Fakoemülsifikasyon Cerrahisi
Servet CETİNKAYA, Fikret UCAR 126-131
23. Femoral Blok Uygulanmış Kalça Kırıklı Olgularda Bloğun Spinal Anestezinin Farklı Pozisyonları Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Aysegül CEYLAN, Mehmet Burak ESKİN 132- 138
24. Bir Kamu Kurumunda Ofis Çalışanlarında İşyerindeki Risklerin Farkındalığının Belirlenmesi
Şerife OK, Mahmut KILIÇ 139-149

25. Yozgat Bozok Üniversitesi 2-4 Cm Böbrek Taşları Tedavisinde Retrograd İntrarenal Cerrahi Deneyimimiz Sercan SARI, Volkan SELMİ, Mehmet CANIKLIOĞLU, Ünal ÖZTEKİN, Abdullah GÜREL, Emin GÜRTAN, Levent IŞIKAY	150-153
26. Karotid Arter Stentleme Sonrası Gelişen Stent-İçi Restenozun Yeni Bir Öngördürücüsü: CRP/ Albumin Oranı Ali Nazmi ÇALIK, Tufan ÇINAR, Duygu İNAN, Duygu GENÇ, Hüseyin KUPLAY, Mehmet Baran KARATAŞ, Ayşe EMRE	154-160
27. Uterin Seröz Karsinom ve Uterin Berrak Hücreli Karsinom Tanısı Alan Hastalarda Klinikopatolojik Özelliklerin ve Sağ Kalım Sonuçlarının Karşılaştırılması Zeliha FIRAT CUYLAN, Koray ASLAN, Vakkas KORKMAZ, Murat OZ, Mehmet Mutlu MEYDANLI	161-170
28. Mevsimsel Farklılıkların Bell's Paralizisi Sıklığı Ve Evresi Üzerindeki Etkileri Akif GÜNEŞ, Elif KARALI	171-175
29. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 65 Yaş ve Üzeri Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopik Bulguların Değerlendirilmesi Nursel ÜSTÜNDAĞ ÖCAL, Sevda YAMAN, Serdar YANIK	176-179
30. Yozgat Şehir Hastanesinde Son 5 Yılda Uygulanan Kolesistektomi Spesimenlerinin Morfolojik Ve Histopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi Serdar KIRMIZI (0000-0001-9385-1450)	180-185
31. Antrenmanlı Bireylerde Aerobik Egzersiz İndüklü Metabolik Ve Kardiyak Stresin İrisin Seviyelerine Etkileri Seda UGRAS, Sermin ALGUL	186-189
32. Strok Alt Gruplarında Lenfosit Monosit Oranı ve İnflamatuvar Belirteçlerdeki Değişimin Değerlendirilmesi İbrahim ÇALTEKİN, Emre GÖKÇEN	190-195
33. Mülteci Çocuklarda B12 Vitamini Eksikliği Yakup ÇAĞ, Abdurrahman Avar ÖZDEMİR, Mehmet ALAY	196-201
34. İzole ve Komplike Kolestazlı Gebe Kadınların Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması Bora COŞKUN, Özgür AKKURT, Buğra ÇOŞKUN, Tuğberk GÜÇLÜ, Coşkun ŞİMŞİR	202-206
35. Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Üriner İnkontinans Üzerine Etkileri Serpil SANCAR, Yasemin ÜSTÜNDAĞ	207-210
36. Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünün Önlenmesinde Kısa Süreli Düşük Doz Hepatit B İmmünoglobulini İle Nükleotid Analoğu Kombinasyonunun Etkinliği Ümit ÖZÇELİK, Eryiğit EREN, Tutkun TALİH, Ömer V. ÖZOZAN, Fatih ENSAROĞLU	211-216
37. Vitiligo Tanılı Hastalarda İnterferon-Gamma/ İnterlökin-10 Oranının Hastalık Aktivitesi ve Yaygınlığı İle İlişkisi Gözde Emel GÖKÇEK, Eda ÖKSÜM SOLAK, Demet KARTAL, Murat BORLU, Salih Levent ÇINAR	217-226
38. Omurgada Anevrizmal Kemik Kisti: Bir Üçüncü Basamak Hastane Deneyimi Ali ÖNER, Alper KÖKSAL, Osman ÇİMEN, Osman Emre AYCAN, Yunus Emre AKMAN	227-234
39. Hipotiroidi Hastalarında Visseral Adiposite İndeksi ve Lipid Akümülyasyon Skorunun Değerlendirilmesi Gülsüm GÖNÜLALAN	235-239
40. Yoğun Bakım Ünitesi Çalışanları Arasında Tükenmişlik Sendromu İle İlişkili Faktörler Güvenç DOĞAN, Selçuk KAYIR, Tuba SARIAYDIN, Ali Kemal ERENLER	240-247
DERLEME	
41. Osteoporozun Medikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN, E Dilek KESKİN	248-255
42. Fenilketonüri Hastalığı ve Hastalığa Uygun Gıda Üretimi Asuman ÇEVİK, Nilgün ERTAŞ	256-263
43. Gebelikte Tüberküloz Emine ARSLAN, Ümit GÖRKEM	264-271
OLGU SUNUMU	
44. Barsak Evisserasyonu İle Seyreden Postkoital Vajinal Rüptür Cevat Rifat CÜNDÜBEY, Mehmet DOLANBAY	272-275
45. Yetişkin Bir Hastada Round Pnömoni: Olgu Sunumu Elif BÖREKÇİ, Nagihan KOLKIRAN	276-279

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

1. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in the last five years in our clinic
Şule ÇİLEKAR, Ahmet DUMANLI, Gürhan ÖZ, Fatih ÇAKIROĞLU, Ersin GÜNAY 1-5
2. Evaluation of the Prevalence of Psychiatric Disorders in Geriatric Outpatients: A Difficult Patient Group
Murat Eren OZEN, Mehmet Hamdi ORUM, Aysun KALENDEROĞLU 6-12
3. Crystallized Phenol Treatment In Pilonidal Sinus Disease: Single-Center Experience
Mehmet PATMANO, Tufan GÜMÜŞ, Durmuş Ali ÇETİN, Yusuf YAVUZ 13-16
4. Non-Gastroenteritis Findings In Rotavirus Infections
Yılmaz SEÇİLMİŞ, Feyza ESEN, Murat DOĞAN, Mehmet Adnan ÖZTÜRK 17-23
5. Comparison of Maternal And Fetal Outcomes in Adolescent Pregnancies
Alper İLERİ, Hande İLERİ, Can ATA, Gökhan TOSUN, Mehmet ÖZEREN 24-29
6. Evaluation of Hepatitis A Seroprevalence in A Children's Hospital Located in Southeastern Anatolia
Reyhan YİŞ, Süleyman DEĞİRMENÇİ 30-35
7. Immunohistochemical Comparison of Cd-24 And Cd-44 in Epithelial Ovarian Cancer And Prognostic Values
Nahit ATA, Muzaffer SANCI, Mehmet KULHAN, Nur Gözde KULHAN, Can TÜRKLER, Tunay KİREMİTLİ, Sevil KİREMİTLİ 36- 42
8. Retrospective Analysis of Ectopic Pregnancies and Evaluation of Seasonal Variation
Gülten SAĞIR, Bakiye AKBAŞ, Özgür ÖZDEMİR, Zeliha AYDIN KASAP 43-49
9. Evaluation of Magnetic Resonance Perfusion Dynamics in Patients with Intracerebral Aneurysms Treated with Endovascular Coil Embolization
Gökhan POLAT, Suat EREN, Akın LEVENT, Hayri OĞUL, Mecit KANTARCI 50-54
10. Adherence to Medical Therapy of Patients with Hypertension Living in Rural Area
Dilek EFE ARSLAN, Nazan KILIÇ AKÇA 55-62
11. The Effect of Tendon Sheath Giant Cell Tumor on Preoperative Pre-Diagnosis and Recurrence in the Management of Hand Mass
Kağan GÜRBÜZ, Yakup EKİNCİ, Sabri BATIN, Alper ÇIRAKLI 63- 67
12. Changes of Voice Parameters in Patients Who Underwent Adenoid and Tonsil Surgery
Yunus KANTEKİN, Haldun OĞUZ, Necmi ARSLAN, Eren TAŞTAN, Münir DEMİRÇİ 68-74
13. Galectin-3 in Patients with Acute Pulmonary Embolism
Mustafa ÇELİK, Ahmet AVCI, Recep KARATAŞ, Ahmet ERSEÇGİN, Fikret KELEŞ, Ahmet YILMAZ, Fatmagül CAN, Erdoğan SÖKMEN, Murat ERER 75-82
14. Evaluation of Inguinal Region Pathologies in Cases Applying to Pediatric Surgery: Experiences and Challenges of a Single Surgeon
Sevgi ULUSOY TANGÜL 83-87
15. An Investigation on the Seasonal Distribution of Spontaneous Abortus
Bakiye AKBAŞ, Gülten SAĞIR, Özgür ÖZDEMİR, Zeliha AYDIN KASAP 88-93
16. The Effects of Dispnea on the Balance in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases with Patients
Nalan OGAN, Aslıhan UZUNKULAOĞLU, E. Eylem AKPINAR 94-99
17. Does the Age of the Healthy Donors Related With the Amount of Stem Cells Collected With Gcsf?
Zafer GOKGOZ 100-105
18. Evaluation of Traditional and Complementary Medicine Methods in Asthmatic Patients
Pınar YILDIZ GÜLHAN, Fatih ÜZER, Ege GÜLEÇ BALBAY 106-110
19. Our Complication Rates in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia
Mustafa YOLCU 111-114
20. Association of Semen Volume and Sperm Length Measurements with Ezrin and N-Cadherin Proteins in Infertile Men
Esra İBİŞ, Nazlı Ece GÜNGÖR ORDUERİ 115-121
21. The Frequent Gastrointestinal Disorders Between Health Workers
Elif BÖREKÇİ 122- 125
22. Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery in Eyes with White Mature Cataract
Servet ÇETİNKAYA, Fikret UÇAR 126-131
23. Evaluation of the Effectiveness of the Block on Different Positions of Spinal Anesthesia in Patients with Hip Fractures Treated with Femoral Block
Aysegül CEYLAN, Mehmet Burak ESKİN 132- 138

24. Determining the Awareness of the Risks in a Workplace for the Employees in a Public Institution Şerife OK, Mahmut KILIÇ	139-149
25. Yozgat Bozok University Retrograde Intrarenal Surgery Experience For Treatment of 2-4 cm Kidney Stones Sercan SARI, Volkan SELMİ, Mehmet CANIKLIOGLU, Ünal ÖZTEKİN, Abdullah GÜREL, Emin GÜRTAN, Levent IŞIKAY	150-153
26. The CRP/Albumin Ratio: A Novel Predictor of In-stent Restenosis After Carotid Artery Stenting Ali Nazmi ÇALIK, Tufan ÇINAR, Duygu İNAN, Duygu GENÇ, Hüseyin KUPLAY, Mehmet Baran KARATAŞ, Ayşe EMRE	161-170
27. Comparison Of Clinicopathologic Characteristics And Survivals In Patients With Uterine Serous And Clear Cell Carcinoma Zeliha FIRAT CUYLAN, Koray ASLAN, Vakkas KORKMAZ, Murat OZ, Mehmet Mutlu MEYDANLI	171-175
28. The Effect of Seasonal Changes on Frequency and Stage in Bell's Palsy Akif GÜNEŞ, Elif KARALI	176-179
29. Evaluation Of Lower Gastrointestinal System Endoscopic Findings Aged 65 Years And Over In A Training And Research Hospital Nursel ÜSTÜNDAĞ ÖCAL, Sevda YAMAN, Serdar YANIK	180-185
30. Retrospective Evaluation Of Morphological And Histopathological Features Of Cholecystectomy Specimens Performed In Yozgat City Hospital For The Past 5 Years Serdar KIRMIZI	186-189
31. Effects of Aerobic Exercise Induced Metabolic and Cardiac Stress on Irisin Levels in Trained Subjects Seda UGRAS, Sermin ALGUL	190-195
32. Evaluation of Changes in Lymphocyte to Monocyte Ratio and İnflammatory Markers in Stroke Subgroups İbrahim ÇALTEKİN, Emre GÖKÇEN	196-201
33. Vitamin B12 Deficiency in Refugee Children Yakup ÇAĞ, Abdurrahman Avar ÖZDEMİR, Mehmet ALAY	202-206
34. Comparison of Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Isolated and Complicated Cholestasis Bora COŞKUN, Özgür AKKURT, Buğra ÇOŞKUN, Tuğberk GÜÇLÜ, Coşkun ŞİMŞİR	207-210
35. The Effects of Vitamin D Deficiency on Urinary İncontinence in Children Serpil SANCAR, Yasemin ÜSTÜNDAĞ	211-216
36. Efficacy of Combining Nucleotide Analog and Shorter Low Dose Hepatitis B Immunoglobulin Administration on Post-Transplant Hepatitis B Recurrence Ümit ÖZÇELİK, Eryiğit EREN, Tutkun TALİH, Ömer V. ÖZOZAN, Fatih ENSAROĞLU	217-226
37. The Relationship Between Interferon-gamma / Interleukin-10 Rate with Disease Activity and Enlargement in Vitiligo Patients Gözde Emel GÖKÇEK, Eda ÖKSÜM SOLAK, Demet KARTAL, Murat BORLU, Salih Levent ÇINAR	227-234
38. Aneurysmal Bone Cyst of the Spine Experience at a Single Tertiary Hospital Ali ÖNER, Alper KÖKSAL, Osman ÇİMEN, Osman Emre AYCAN, Yunus Emre AKMAN	235-239
39. The Evaluation of Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product in Hypothyroid Patients Gülsüm GÖNÜLALAN	240-247
40. Factors Associated with Burnout Syndrome Among Intensive Care Unit Professionals Güvenç DOĞAN, Selçuk KAYIR, Tuba SARIAYDIN, Ali Kemal ERENLER	
REVIEW	
41. Drugs Used for Medical Treatment of Osteoporosis and Their Side Effects Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN, E Dilek KESKİN	248-255
42. Phenylketonuria Disease and Appropriate Food Production for Patients Asuman ÇEVİK, Nilgün ERTAŞ	256-263
43. Tuberculosis During Pregnancy Emine ARSLAN, Ümit GÖRKEM	264-271
CASE REPORT	
44. Postcoital Vaginal Rupture Complicated with Bowel Evisceration Cevat Rifat CÜNDÜBEY, Mehmet DOLANBAY	272-275
45. Round Pneumonia in an Adult Patient: A Case Report Elif BÖREKÇİ, Nagihan KOLKIRAN	276-279

KLİNİĞİMİZDE SON BEŞ YILLIK İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİSİ

Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Disease in the Last Five Years in Our Clinic

Şule ÇİLEKAR¹(0000 0001 8659 955X), Ahmet DUMANLI¹(0000 0002 5768 7830), Gürhan ÖZ¹
(0000 0003 1976 9488), Fatih ÇAKIROĞLU², Ersin GÜNAY¹(0000 0002 2671 4584)

ÖZET

Giris: İnterstiyel akciğer hastalıkları (İAH); akciğer parankiminde yaygın olarak inflamasyon ve fibrozis oluşmasıdır. Genellikle kronik seyirli, klinik, radyolojik ve patolojik olarak benzerlik gösteren yüzlerce hastalığı kapsar. Hastalığa yol açan etken idiyopatik olabileceği gibi mesleki hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel faktörlere bağlı da olabilir. Sarkoidoz, kalıtsal hastalıklar ve kollajen doku hastalıkları gibi otoimmün ve sistemik hastalıkların bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. Bizde kliniğimizde son beş yıldır tedavi ve takip ettiğimiz 402 adet İAH tanılı hastamızın dosyalarını inceledik. Tanı ve başarı oranımızı literatürler eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada Haziran 2012–Haziran 2017 yılları arasında , hastanemizde Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, İnterstiyel Akciğer Hastalığı tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 65.21±15.44 olup, 199'u (%49.5) kadın ve 203' ü (%55) erkekti. Hastaların 380'inde (%94.5) nefes darlığı, 269'unda (%66.9) öksürük, 88'inde (%21.9) balgam, 11'inde (%2.7) hemoptizi, 11'inde (%2.7) göğüs ağrısı şikayeti mevcuttu. Akciğer grafilerinde 164 (%40.8) hastada çizgisel ve retiküler opasiteler, buzlu cam opasiteleri, periferik ve alt zonlarda belirginleşen kaba retiküler ve retikülonodüler opasiteler vardı. Hastaların 386'sına (%96) solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinde 14 (%3.5) obstrüktif tipte, 72 (%17.9) restriktif tipte, 120 (%29.9) mikst tipte, 180 (%44.8) normal sınırlardaydı. Hastalar İAH alt tanılarına göre değerlendirildiğinde 168'i (%41.8) undiferansiye interstiyel akciğer hastalığı, 96'sı (%23.9) İdiyopatik pulmoner fibrozis mevcuttu.

Sonuç: İAH yaşam kalitesini ileri derece düşürdüğünden uygun hasta yönetimi önemlidir. Bu hastalık multidisipliner bir yaklaşımı gerekmektedir. Kuru öksürük ve nefes darlığı ile başvuran ve radyolojik olarak interstiyel tutulum olan hastalarda İAH akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: *İnterstiyel Akciğer Hastalığı, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, Dispne*

ABSTRACT

Introduction: Interstitial lung diseases (ILD) is which inflammation and fibrosis are common in the lung parenchyma. It usually includes hundreds of diseases with a chronic course, clinical, radiological and pathological similarity. The causative agent may be idiopathic or may be due to environmental factors such as occupational diseases, infections, drugs. Sarkoidosis can also occur as part of autoimmune and systemic diseases such as hereditary diseases and collagen tissue diseases. In our clinic, we have examined the files of 402 patients with ILD who have been treated and followed for the last five years in our clinic. We aimed to discuss the diagnosis and success rate with the literature.

Methods: The files of patients diagnosed with interstitial lung disease between June 2012 and June 2017 were analyzed retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 65.21 ± 15.44 and 199 (49.5%) were female and 203 (55%) were male. Of the patients, 380 (94.5%) had dyspnea, 269 (66.9%) had cough, 88 (21.9%) had sputum, 11 (2.7%) had hemoptysis and 11 (2.7%) had chest pain. Lung radiographs included 164 (40.8%) patients with linear and reticular opacities; Pulmonary function test was performed in 386 patients (96%). In respiratory function tests, 14 (3.5%) were obstructive type, 72 (17.9%) were in restrictive type, 120 (29.9%) in mixed type and 180 (44.8%) in normal limits. There were 168 (41.8%) undifferentiated interstitial lung disease and 96 (23.9%) patients had idiopathic pulmonary fibrosis.

Keywords: *Interstitial Lung Disease, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Dyspnea*

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar-Türkiye

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyonkarahisar-Türkiye

Şule ÇİLEKAR, Dr. Öğr. Üyesi
Ahmet DUMANLI, Dr. Öğr. Üyesi
Gürhan ÖZ, Doç. Dr.
Fatih ÇAKIROĞLU, Araş. Gör.
Ersin GÜNAY, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Şule ÇİLEKAR
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Polikliniği, C Blok Kat:5, İzmir Yolu 3. km, 03200, Afyonkarahisar, Türkiye
Telefon: 05075412818
e-mail: drsstol@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 19.08.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.477491

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):1-5
Bozok Med J 2020;10(1):1-5

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğer parankiminde ve interstisyumda bağ dokuda gelişen fibrozis ve inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı giderek artan bu hastalık birçok alt tipe sahiptir ve sadece %25- 30'unun sebebi bilinmektedir. İAH için az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır, çalışmaların yapıldığı ülkelere göre oldukça farklı insidans ve prevalans oranları bildirilmektedir [1,2]. Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ ERS) 2002 yılında İAH'da terminolojiyi standardize etmek için idiyopatik interstisyel pnömonilerin sınıflandırılmasında ortak bir konsensüs oluşturmuştur. 2018 yılında da bu konsensüs üzerine güncelleme yapılmış ve bu güncellenmenin tamamlayıcı olarak kullanılması önerilmiştir [2]. İAH'nın epidemiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'de prevalans 3-26/100000 olarak bildirilmektedir [3]. Ülkemizde İAH ile ilgili epidemiyolojik veriler yoktur. Biz hastanemizde son beş yıllık İAH tanısı alan hastaları belirleyerek bu bölgedeki hasta popülasyonumuzun yoğunluğunu ve tedavi şekillerimizi saptamaya çalıştık.

YÖNTEM

Kliniğimizde 5 yıl boyunca İAH tanısı alan hastalar, hastane bilgi işlem yönetimi sisteminden (HBYS) taranarak retrospektif olarak incelendi ve dosyalarına ulaşıldı. Klinik, radyolojik ve patolojik olarak kesin tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Malignite, enfeksiyon hastalıkları ve kalp hastalıklarına bağlı interstisyel ödem ve fibrozis geliştiği düşünülen hastalar ile tanı yönteminde ve dosyada eksik veri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bulguları ve semptomları, solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer grafi bulguları, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları kaydedildi. Tanı amaçlı işlem olarak endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), bronkoskopi ya da cerrahi tanı yöntemi uygulanan hastaların verileri kaydedildi. Bronkoskopi yapılan hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında eozinofil, lenfosit, monosit, epitel hücre sayıları, yapılan biyopsi çeşitleri kaydedildi. Tüm hastaların immün markerlerine ve aldıkları tedaviye bakıldı.

Hastalardan elde edilen veriler SPSS versiyon 16 istatistiksel analiz sistemine kaydedilerek tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirildi.

BULGULAR

Dosyası incelenen olguların 402'sinde İAH saptandı. Olguların yaş ortalaması 65.21±15.44 olup, 199'u (%49.5) kadın ve 203' ü (%55) erkekti. Hastaların 380'inde (%94.5) nefes darlığı, 269'unda (%66.9) öksürük, 88'inde (%21.9) balgam, 11'inde (%2.7) hemoptizi, 11'inde (%2.7) göğüs ağrısı şikayeti mevcuttu.

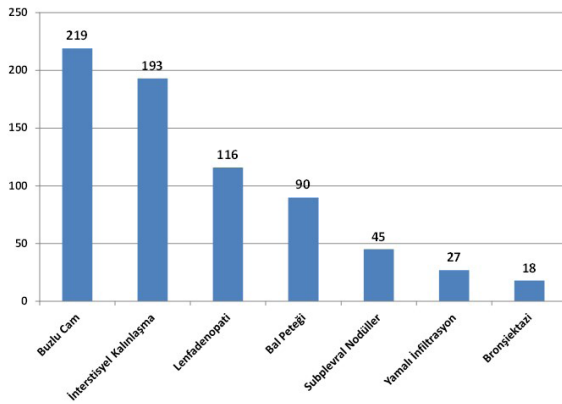
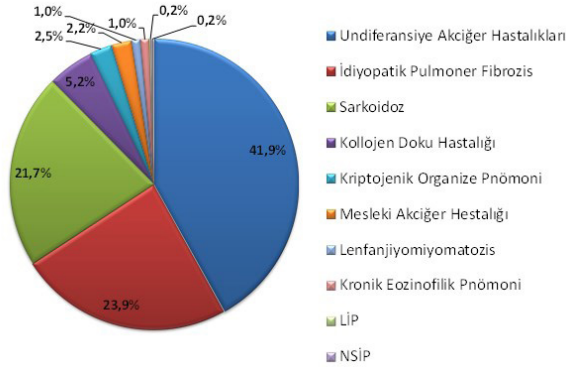
Akciğer grafilerinde 164 (%40.8) hastada çizgisel ve retiküler opasiteler, buzlu cam opasiteleri, periferik ve alt zonlarda belirginleşen kaba retiküler ve retikülönodüler opasiteler vardı. Hastaların 386'sına (%96) solunum fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinde 14 (%3.5) obstrüktif tipte, 72 (%17.9) restriktif tipte, 120 (%29.9) mikst tipte, 180 (%44.8) normal sınırlardaydı. Hastaların solunum fonksiyon test değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum Fonksiyon Testi	Bulgular
FEV1	73± 24.05
FVC	70 ±24.21
FEV1/FVC	76±6,97

FEV1;Fonksiyonel ekspiratuvar volüm, FVC; Fonksiyonel vital kapasite

Hastalar İAH alt tanılarına göre değerlendirildiğinde 168'i (%41.8) undiferansiye interstisyel akciğer hastalığı, 96'sı (%23.9) idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) mevcuttu (Şekil 1). YRBT' lerinde tutulum bölgelerine bakıldığı zaman 20 (%4,9) hastada parankimal tutulum yoktu, 151 (%37.6) yaygın, 118'inde (%29.4) bazallerde, 12'sinde (%3) üst loblarda, 1'inde (%0,2) periferik tutulum vardı. YRBT' lerine 219 hastada Lenfadenopati (LAP) mevcuttu (Şekil 2).



Hastaların 140'ına tanı amaçlı (%34.8) bronkoskopi (parankimal biyopsi, BAL, iğne aspirasyonu), 102'sine (%25.37) Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), 11'ine (%2.7) Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile wedge biyopsi uygulandı. Hastaların bronkoalveolar lavaj sıvı örneklerinin karakterleri tabloda belirtilmiştir

(Tablo 2). 402 hastadan 253'üne tanı amaçlı girişimsel işlem uygulanmıştı ve 110'unun (%27.36) patolojik tanısı mevcuttu. 110 hastanın patolojik tanıları sırası ile 45'i sarkoidoz, 58' si İPF, 7 LİP'di. Oto-immün marker bakılan hastaların 23'ünde (%5.7) bazı parametrelerde pozitif değer mevcuttu. İmmün marker alt tiplerine baktığımız zaman 9 hastada ANA, 2 hastada cANCA, 5 hastada anti SCL-70, 1 hastada anti ds-DNA, 4 hastada pANCA, 10 hastada RF ve 1 hastada SS-A sonucu pozitif. Hastaların 210'u ilaçsız takip edilirken, 99'u steroid, 20'si siklofosamid, 30'u metotreksat 24'ü

Nintedanip, 19'u Pirfenidon tedavisi verildi. 30 (%8) hasta akciğer transplantasyonuna yönlendirildi. 1 hastaya transplantasyon uygulandı. USOT kullanan 140 hasta (%35) mevcuttu. BPAP kullanan 34 hasta (%8.4) mevcuttu.

Tablo 2 Bronkoalveolar Lavaj Sıvı Özellikleri

N:36	Eozinofil	Lenfosit	Makrofaj	Epitel	Monosit
Median (Min-Maks)	0 (0-1)	10±4.28	64.50±22.88	3±1.4	1

TARTIŞMA

Hastaların demografik aralıklarına baktığımız zaman cinsiyetlerinin nerede ise eşit oranda olduğunu görmekteyiz. İAH alt tanılarına baktığımız zaman 168 (%41.8) oranında undiferansiyel interstisyel akciğer hastalığı tanısı konulmuştur. Diferansiyel edilen hastalıklardan en sık 96 (%23.9) oranında İPF, 2. sıklıkta 87 (%21.6) oranında Sarkoidoz tanısı gelmiştir. Az görülen olgular ise lenfanjitis karsinomatoza, meslek hastalıkları Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), kollajen doku hastalığıydı. Literatürde özellikle İPF ve Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP) tanı oranları daha yüksek bildirilmiştir [1-3]. Coultas ve ark. yaptığı çalışmada İPF tanı oranı %31'dir, fakat patolojik tanı oranı oldukça düşüktür. Bizim çalışmamızda sınıflandırılmayan İAH tanı oranımızın yüksek olmasını hastanın ileri evrede başvurmasına ve invaziv işlemlerin yeterli düzeyde yapılamamasına bağlı olabileceğini düşündük. Hastaların solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern hakimdi ve semptom olarak en çok nefes darlığı 380(%94.5), 269 (%66.9) kuru öksürük mevcuttu. Hastanemiz konum olarak birçok mermer fabrikasına yakın bölgede olduğu halde meslek hastalığı tanısı tahminimizin çok altında gelmiştir. Bu olguların daha çok işyeri hekimlerince meslek hastanelerine yönlendirilmelerine bağlı olabilir. Çalışmamızda sarkoidozlu olgular yüksek bir oran teşkil ediyordu, bunun nedeni sarkoidoz tanısında girişimsel işlemlerin daha sık yapılması ve radyolojik görüntülerinin daha spesifik olmasına bağlı olabilir.

İAH'da tanısal yaklaşımda hastalar üç grupta ele alınabilir. İlk grup çevresel ve mesleki maruziyet öyküsü olan hasta grubudur, bu grupta klinik ve

radyolojik bulgular ile tanı konulabilir. Bu olgularda nadiren invaziv girişimlere ve patolojik ayırımı gerek duyulur. İkinci grup sistemik yada romatolojik hastalığı bilinen gruptur, bu grupta da nadiren invaziv girişimsel yöntemlere başvurulur. Tanı koymakta zorlanılan grup ise üçüncü gruptur. İPF, sarkoidoz ve daha nadir görülen interstisyel akciğer hastalıkları alt gruplarının bulunduğu bu grupta fizyolojik, serolojik tetkikler tanıya yardımcı olmakla birlikte doku tanısı için sıklıkla invaziv girişimlere ihtiyaç duyulur [3-5]. Hastalarımız bu yönden ele alındığında kollajen doku hastalığı ve meslek hastalığı olan hastalarda tanıda zorlanılmadığı görüldü. Bu hastalarda tanıları genellikle klinik ve radyolojik olarak konuldu. Özellikle sarkoidozlu hastalarda tanı invaziv girişimsel işlem (bronkoskopi veya EBUS) ile konuldu. Toplam 253 (%62.8) hastaya diagnostik amaçlı invaziv işlem yapıldı. Diğer kliniklerde İAH'da tanı koyma amaçlı invaziv girişim oranlarını değerlendirdiğimiz zaman Ertürk ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranın %64.7 olduğunu görmekteyiz [4]. Bu oran bir çok çalışmada %50-90 arasında değişmektedir [7,8]. Uçar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada invaziv girişim oranını %48 olarak saptamışlardır [5]. Kriptojenik organize pnömoni KOP'lu olgularda da bronkoskopi ve TBAB'nin (Transbronşiyal akciğer biyopsi) tanı koydurucu özelliği yüksektir ve özellikle genel durumu hızla bozulan hastalarda en önemli tanı şekli olmaktadır [10-12]. Son yıllarda sadece radyolojik görüntü ve klinik bulgular ile spesifik olan biyopsisiz tanı, tedavi ve değerlendirme yapılabilir görüşü öne çıkmaktadır [6],[7]. Açık akciğer biyopsisi yada günümüz şartlarında Video Assisted Thoracoscopic Surgery (Video Yardımlı Toraks Ameliyatı) ile biyopsi altın standart olmakla birlikte, günümüzde görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi nedeni ile kesin gerekliliği tartışılmalıdır. Bizim çalışmamızda cerrahi biyopsi oranı çok düşüktür 11 (%2.7).

Bronkoalveolar lavaj (BAL), İAH tanısında altta yatan hastalığın ayırıcı tanısında önemli role sahiptir. Özellikle sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ve alveolar proteinozis gibi hastalıklarda non invaziv özelliği olan tanı yöntemidir. Bronkoskopi işlemi yapılan tüm olgularımızdan BAL örneğide alınmıştır. Geçmiş çalışmalarla benzer olarak sarkoidozlu hastalarda lenfosit hakimiyeti izlenirken İPF ve NSİP tanılı

hastalarda makrofaj ve nötrofillerde artış mevcuttu [8]. Hastaların PA graflerini değerlendirdiğimiz zaman 164 olguda (%40.8) görüntüde interstisyel patern mevcuttu. YRBT' de ise tutulum bölgelerine bakıldığı zaman 20(%4,9) hastada akciğer parankimal alanda tutulum yoktu, 151 (%37.6) hastada yaygın parankimal tutulum, 118(%29.4) hastada bazal bölge parankimal tutulum, 12 (%3) hastada üst bölge parankimal tutulum, 1(%0,2) hastada periferik bölge parankimal tutulum vardı. YRBT görüntülerini incelediğimiz zaman İPF hastalarında bilateral bazallerde tutulum gözledik, meslek hastalıkları ya da sarkoidozu olan hastalarda üst zonlarda tutulum mevcuttu.

Kollojen doku hastalıklar akciğerlerde bir çok bölgeyi etkileyebilir. Özellikle Romatoid Artrit (RA), Sistemik skleroz (SS), Polimiyozit, Dermatomiyoit, Sistemik skleroz (SS), mixed bağ doku hastalıkları, sjogren, Sistemik lupus eritamotozis (SLE) akciğerlerde interstisyel tutulum yapabilirler. YRBT' de buzlu cam, interstisyel kalınlaşma, multiple nodüller, bal peteği görüntüsü gibi bir çok farklı görüntüye sebep olabilirler [9]. NSİP ve pulmoner hipertansiyon sklerodermada, bronşiektazi ve nodüller RA'de, plevral efüzyon ve pulmoner hemoraji SLE'de, üst loblarda fibrozis ve miçetoma ankilozan spondilit'de sık gözlenir [10]. Bizim çalışmamızda 10 hastada RA nedeni ile tutulum mevcuttu. RA tanılı 2 hastada plevral efüzyon, septal kalınlaşma, amfizem ve üst loblarda ağırlıklı olmak üzere buzlu cam görüntüsü mevcuttu, 3 hastada yaygın nodüller (0,5-1 cm, ortası nekrotik) gözlendi, 5 hastada yaygın buzlu cam görüntüsü mevcuttu. Hastaların 284 (%70,6) takip verildiği, tedavi uygulananlara ağırlık olarak steroid 99 (%24,6) tedavisi uygulandığı gözlendi. İPF hastalarında steroid dışı yeni nesil antifibrinolitik tedavilerin, antifibrinozan etkilerinden dolayı bundan sonraki hastalarımızda artırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

İAH yaşam kalitesini ileri derece düşürdüğünden uygun hasta yönetimi önemlidir. Radyolojik olarak retikülodüler görünümü birçok akciğer hastalığına benzerlik gösterdiği için bu semptomlarda girişimsel işlem yapılarak ayırıcı tanı oranını yükseltmek ve tedaviyi bu duruma göre düzenlemek önemlidir.

KAYNAKLAR

1. A. Karakatsani et al., "Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece," *Respir. Med.*, vol. 103, no. 8, pp. 1122–1129, 2009.
2. G. Okumus and Z. Bingöl, "Türk toraks derneği idiyopatik pulmoner fibrozis tanı ve tedavi uzlaşi raporu 2018," pp. 1–22, 2018.
3. American Thoracic Society and European Respiratory Society, "American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, no. 2, pp. 277–304, Jan. 2002.
4. B. K. A. A. Ertürk, M. Gülhan, N. Çapan, M. Arul, "Diffüz İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (58)," vol. 11, pp. 367–375, 2000.
5. E. Uçar et al., "Transbronşiyal akciğer biyopsisinin tanısal değeri: 104 olgunun analizi."
6. S. J. Swensen, G. L. Aughenbaugh, and J. L. Myers, "Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung," *Radiology*, vol. 205, no. 1, pp. 229–234, Oct. 1997.
7. T. Franquet, A. Giménez, J. M. Monill, C. Díaz, and C. Geli, "Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 169, no. 3, pp. 655–658, Sep. 1997.
8. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 161, no. 2, pp. 646–664, Feb. 2000.
9. N. Tanaka et al., "HRCT findings of collagen vascular disease-related interstitial pneumonia (CVD-IP): a comparative study among individual underlying diseases," *Clin. Radiol.*, vol. 73, no. 9, p. 833. e1-833.e10, Sep. 2018.
10. D. A. Lynch, "Lung Disease Related to Collagen Vascular Disease," *J. Thorac. Imaging*, vol. 24, no. 4, pp. 299–309, Nov. 2009.

AYAKTAN TEDAVİ GÖREN YAŞLI HASTALARDA PSİKİYATRİK BOZUKLUK DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ZOR BİR HASTA GRUBU

Evaluation of the Prevalence of Psychiatric Disorders in Geriatric Outpatients: A Difficult Patient Group

Murat Eren OZEN¹(0000-0003-2981-8036), Mehmet Hamdi ORUM²(0000-0002-4154-0738), Aysun KALENDEROGLU³(0000-0002-8216-8610)

ÖZET

Amaç: Yaşlı nüfus giderek artmaktadır ve bu artışın yakın gelecekte daha belirgin olması beklenmektedir. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte ortaya çıkacak tıbbi, psikiyatrik ve sosyal sağlık sorunları sağlık hizmetlerine artan bir ihtiyaca neden olacaktır. Bu araştırmanın amacı, genel psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar arasında, yaşlı hastalardaki psikiyatrik bozukluk sıklığını, cinsiyete dayalı farklılıkları ve demografik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2018 ile Temmuz 2018 tarihleri arasında üniversite hastanemizin genel psikiyatri polikliniğine başvuran yaşlı (≥65 yaş) hastaların verileri kullanılarak yapılan prospektif bir çalışmadır. Klinik tanı DSM-5 kriterlerine göre konulmuştur. Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

Bulgular: Genel psikiyatri polikliniğine başvuran hasta sayısı 1950 idi ve yaşlı psikiyatrik hastalar (≥65 yaş) toplam başvuruların %10.4'ünü (n=203) oluşturmaktaydı. Yaşlı hasta grubunda kadın/erkek oranı 1.44 (n=120/83) idi. En sık görülen psikiyatrik bozukluk major depresif bozukluk (MDB)'tu (%38.40). Genelleşmiş anksiyete bozukluğu (GAB) %18.70, uyum bozukluğu (UB) %9.30, şizofreni (%7.30) geropsikiyatrik hasta grubunda diğer sık görülen bozuklukları oluşturmaktaydı. GAB oranı kadınlarda, UB oranı erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Yaşlı hastalarda görülen psikiyatrik bozuklukların sıklığının belirlenmesi ve cinsiyetler arasındaki farklılıkların bilinmesi tedavi stratejilerinin planlanması ve geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: *Uyum bozukluğu; Majör depresif bozukluk; Genelleşmiş anksiyete bozukluğu; Yaşlılık psikiyatrisi*

ABSTRACT

Aim: OObjective: The elderly population is increasing and this increase is expected to be more pronounced in the near future. Medical, psychiatric and social health problems associated with the increase in the elderly population will lead to an increasing need for health services. The aim of this study was to evaluate the prevalence of psychiatric disorders, gender-based differences and demographic characteristics among the patients admitted to the general psychiatry outpatient clinic.

Material and Methods: A prospective study using data from elderly (≥65 years) patients admitted to the general psychiatry outpatient clinic of our university hospital between April 2018 and July 2018. The clinical diagnosis was made according to DSM-5 criteria. The demographic characteristics of the patients were recorded and evaluated.

Results: The number of patients presenting to the general psychiatry outpatient clinic was 1950, and older psychiatric patients (≥65 years) accounted for 10.4% (n=203) of the total applications. The female/male ratio was 1.44 (n=120/83) in the elderly patient group. The most common psychiatric disorder was major depressive disorder MDD (38.40%). Other common disorders in the geropsychiatric patient group were generalized anxiety disorder (GAD) 18.70%, adjustment disorder (AD) 9.30% and schizophrenia 7.30%. The GAD ratio in women and AD ratio in men were found significantly high.

Conclusion: Determining the frequency of psychiatric disorders in elderly patients and knowing the differences between the sexes will contribute to the planning and development of treatment strategies.

Keywords: *Adjustment disorder; Major depressive disorder; Generalized anxiety disorder; Geriatric psychiatry*

¹Adana Hospital, Psychiatry, Adana, Turkey

²Kahta State Hospital, Psychiatry, Adıyaman, Turkey

³Adıyaman University, Psychiatry Department, Adıyaman, Turkey

Murat Eren OZEN, Uzm. Dr.
Mehmet Hamdi ORUM, Uzm. Dr.
Aysun KALENDEROGLU, Doç. Dr.

İletişim:

Mehmet Hamdi Orum, ,
Kahta State Hospital, Psychiatry,
Adıyaman, Turkey,
Tel: 02100, 416 216 10 15 – 1186
e-mail:
mhorum@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.477639

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):6-12
Bozok Med J 2020;10(1):6-12

INTRODUCTION

“Senility is the only disease that will not be desired to end.” This quote of Orson Welles's 1941 movie, ‘Citizen Kane’, is demonstrative in terms of elderly (1). Aging is a person's physical and mental decline. While aging is an individual, social values and other factors determine the place and value of old age in society. For this reason, old age is not only a biological phenomenon, but also a social and cultural phenomenon (2). In 2025, the number of people over 65 in Turkey is expected to be 12 million (3). In European Union countries, the rate of individuals in the 15-64 age group by 2060 decreased from 66% to 57%, while it is estimated that those in the 0-14 age group will be about 15% (4). Especially in developed and developing countries, there is a lot of work to address the problems of the elderly population. As in many other areas, serious policies are needed in the field of community mental health (5).

As a physiological response to life stress and struggle in elderly individuals, physical diseases (cardiovascular diseases, diabetes, etc.) as well as psychiatric diseases (anxiety, depression, etc.) are frequently seen (6). It is a fact that general practitioners, internal medicine specialists, neurologists, and other physicians primarily confront with the psychiatric illnesses in the geriatric patient group. However, the recognition of psychiatric disorders that emerge in old age may be difficult for the physicians other than psychiatrists. The life quality may be decreased by depression in the elderly. Depression is known to be related to physical disorders and causes disproportionate and needless health expenditures (7-9). It may be difficult for patients and their relatives, physicians, and sometimes even psychiatrists to recognize mental problems in the elderly. Because of a general slowing down, loss of interest and desire, weakness, sense of uselessness, and amnesia are seen as a natural result of aging (6-8). As life time increases, it becomes more important to improve quality of life and to maintain independent functions (9, 10). Such factors may be the result of psychiatric disorders, as well as the cause.

The most common psychiatric disorders are depression, dementia, delirium, and psychotic disorders. Conditions such as loss of function, the presence of physical illness, lack of social support, female sex, low income

levels and cognitive disorders are helpful factors for depression. Feelings of loneliness, fear of death, and despair are other problems of the elderly. In addition to this, vegetative symptoms associated with appetite and sleep may occur. Psychotic symptoms in the elderly may be associated with dementia and depression, as well as late onset schizophrenia. Anxiety disorders are usually associated with depression, but are less common in dementia patients. The use of alcohol and drug abuse to cope with anxiety is also more frequent in the elderly than in the youth. Since organic problems due to aging are increasing, it may be difficult to identify somatoform disorders in patients with somatic complaints. Keskinoglu et al. (12) reported that social support is the most important factor affecting depressive symptoms in a low socioeconomic region. In a study conducted in Trabzon (13), the prevalence of major depressive disorder (MDD) was 29% in the population and 41% in the elderly who were receiving institutional care. In a society-based study in Izmir (14), the prevalence of MDD was 6% over 65 years, and depressive symptoms were 11%. Kalenderoglu ve ark. (15) reported that %61.4 of patients applied to a geropsychiatry unit was female. They stated that 31.6% of patients were diagnosed with anxiety disorder, 17.5% were dementia, 10.5% were MDD, 7.0% were bipolar disorder. They also reported that 33.4% of patients had a comorbid psychiatric disorder such as anxiety and depression. This situation worsens when the elderly, who are prone to psychopathology in their daily lives, encounter problems associated with the hospital. The duration of hospitalization, the number of physical illnesses, and the drugs used affect mental disorders in a negative way. Koc and Saglam (16) reported that 69.1% of hospitalized patients had supraliminal points from depression scale for aged.

Epidemiological studies contribute to new planning and regulation of existing ones. Channelling of psychoeducational programs is provided in order to reduce loneliness. Primary and secondary psychiatric disorders are differentiated. Attempts are made for aetiology. However, as with many other issues, the situation may differ in regional terms. Adiyaman is a province that the role of the concept of gender in the family, the elections due to these roles and the patriarchal structure in the family are evident. It is

obvious that these socio-cultural variables will have an impact on the emergence, maintenance, treatment and follow-up processes of mental disorders. Adiyaman, on the other hand, is a province where there is no secondary health institution, where the existing training and research hospital functions like a university hospital, and there is no other hospital in the city except the only training and Research Hospital. Therefore, the geropsychiatric patient profile in this institution is important to reflect the status of the entire city centre. In the literature survey, a geropsychiatry study, which takes the data of Adiyaman on the basis of one year, could not be achieved. In this study, we aimed to evaluate the data of psychiatric patients over 65 years of age who admitted to our hospital.

MATERIAL AND METHOD

The aim of this study is to examine psychiatric patients over 65 years of age who apply to our hospital. Our study was planned as prospective. All patients admitted to our hospital psychiatric outpatient clinic between April 2018-July 2018 were examined. Patients were diagnosed according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). The results of the study were obtained from 203 patients (over 65 years). The study protocol was approved by the Ethics Committee of our university (2018/2-4). The study complies with the Helsinki Declaration rules. SPSS for Windows statistical package version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses. The numerical data were expressed as means and standard deviations, and the categorical data were expressed as frequencies and percentages. Chi-square test was applied in evaluating categorical variables. For the analysis of the non-categorical data Student's t-test was used. A value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The number of geriatric patients (age ≥65 years) who visited the psychiatry outpatient clinic was determined by 10.4% (n=203) in the total of 1950 patients. The mean age of the 203 geriatric patients comprised in the study was 71.0±5.9 years (range: 65-96). The female/male ratio was 1.44 (n=120/83). Regarding the education, the duration of education was found 5.2±

2.9 years (range:0-14) in total, and both genders had similar average educational duration. The number of the geriatric patients that have a comorbid illness was 103 (50.7%). Although the comorbid illness rate was higher in females, the difference between the genders was not statistically significant ($\chi^2=4.2$, $p=0.07$). Of the patients, 150 (73.9%) were married; the remaining 53 (26.1%) were single, divorced or widowed. A significantly higher percentage of females with a single/divorced/widowed status than the males was found in the sample ($\chi^2=9.45$, $p=0.007$) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic Characteristics of Geriatric Patients

Parameters	Female Mean±SD	Male Mean±SD	t	p value
Age	74.10±5.90	72.10±6.00	1.24	0.230
Education	5.90±3.10	6.10±4.10	-1.06	0.310
	Female n (%)	Male n (%)	X ²	p value
Marital Status Married/Cohabiting Single/Divorced/ Widowed	81 (67.50) 39 (32.50)	69 (83.10) 8 (16.90)	9.45	0.007
Comorbid Disease Yes No	69 (57.50) 51 (42.50)	34 (41.00) 49 (59.00)	4.22	0.070

The most frequently defined psychiatric disorders among the geriatric patients who visited the psychiatry outpatient clinic were MDD with 38.4%. The distribution of other disorders is as follows: Generalized anxiety disorder (GAD) 18.7%, adjustment disorder (AD) 9.3%, schizophrenia 7.3%, panic disorder 3.4%, bipolar disorder 3.4%, dysthymia 2.9%, dementia 2.9%, somatoform disorder 2.5%, delusional disorder 1.9%, posttraumatic disorder 1.4%, alcohol use disorder 1%, obsessive-compulsive disorder 1%, conversion disorder 0.4%. There was no significant difference for MDD observed between the genders. The prevalence of GAD in females and that of the AD in males were determined to be significantly high. There was no statistically significant gender-based difference for all the other psychiatric disorders (Table 2).

Table 2. Distribution of Psychiatric Disorders by Gender

	Female n (%)	Male n (%)	X2	p value
Major Depressive Disorder	51 (42.50)	27 (32.50)	1.49	0.325
Generalized Anxiety Disorder	29 (24.10)	9 (12.00)	6.83	0.008*
Adjustment Disorder	10 (8.10)	19 (22.90)	10.38	0.002*
Schizophrenia	6 (5.00)	9 (10.90)	3.22	0.980
Panic Disorder	5 (4.10)	2 (2.40)	0.69	0.483
Dysthymia	5 (4.10)	1 (1.30)	2.49	0.298
Somatiform Disorder	4 (3.20)	1 (1.30)	0.31	0.590
Dementia	3 (2.40)	3 (3.60)	0.24	0.643
Bipolar Disorder	3 (2.40)	4 (3.40)	0.24	0.643
Alcohol Use Disorder	0 (0.00)	2 (2.40)	1.64	0.379
Conversion Disorder	1 (0.80)	0 (0.00)	1.63	0.365
Delusional Disorder	1 (0.80)	3 (3.60)	1.64	0.365
Obsessive Compulsive Disorder	1 (0.80)	1 (1.30)	1.64	0.365
Posttraumatic Stress Disorder	1 (1.70)	2 (2.40)	1.35	0.235

DISCUSSION

In our study, it was found that the most frequent psychiatric application in the elderly was depressive symptoms, and anxiety disorders were more frequent in women and adjustment disorder in men.

Depression is a disorder that can be accompanied by long-term and continuous, mood changes, hopelessness, worthless, guilt feelings, sleep, appetite changes, death, and suicidal thoughts (17-19). Depression in the elderly can often manifest itself with forgetfulness, attention loss, physical complaints and over-dealing with them, agitation, irritability. Depression disrupts patient's general health, reduces

the quality of life, creates burden for their relatives (20-22). We found that 38.4% of the patients admitted to our outpatient clinic had MDD. Bekaroglu et al. (13) reported this rate as 29%. The dates of the studies socio-economic conditions, the availability of hospitals, the social security situation affects these rates. It is necessary to take several precautions about a case of suicide at the end regardless of the rate. Especially the frequency of suicide in older age increases the importance of the subject even more. Avci et al. (23) stated that 24.0% of the elderly were at high risk for suicide. They also reported that the suicide risk was even higher among the elderly in the 60-74 age group, living alone, drinking alcohol, perceiving his/her religious beliefs as weak, being treated for cancer, having the diagnosis eleven years or over, having a history of admission to a psychiatry clinic, and being at risk for anxiety and depression.

Some factors are more prone to depression: decrease in social support, change in family structure, economic difficulties, lack of Education, loss of power, use of multiple drugs, lack of nutrition, social isolation, low self-esteem, loss of spouse. Tastan et al. (24) found that decreasing autonomy levels was associated with unhappiness and higher depression among the elderly. Aktürk et al. (25) expressed that to maintain health, it is important to reduce depression and increase physical activity among the elderly. Demirturk et al. (26) suggested that it is important for the health professionals working on the elderly patients with hypertension for depression symptoms, to consider the effect of depression on adherence to medication in coping with the disease.

Anxiety is often associated with depression and is considered a case of environmental factors in elderly. The changes in the social environment, physical and mental changes can cause a person's anxiety level to rise. The main cause of anxiety in this period is the fact that the person begins to see the concept of "death" more closely. In a study, a significant relationship was found between old age and education and socioeconomic level and imagination of death. The more educated and better socioeconomic level of people with analytical skills develop, the more likely

they are to investigate death (27-31). We reported that the diagnosis rate of anxiety disorder is 18.7% in our study. Kalenderoglu ve ark. (15) reported that 31.6% of patients were diagnosed with anxiety disorder. Rates vary although anxiety disorders are frequent. Zengin-Eroğlu et al. (32) compared anxiety levels of patients over 65 years of age and under 65 years of age. They found that anxiety scores of over 65 years are significantly higher than under 65 years. The diagnosis and treatment of anxiety is very important in the elderly, which deteriorates the quality of life.

In 5% of the elderly population, paranoid delusions are present. In 20% of these, psychotic episodes occur at any time in their lives. Epidemiological data on psychosis related to the elderly are limited. Older age psychosis is more late in women than men. Psychotic symptoms in the elderly are 0.2-5.7% in studies in the community, while in the care institutes increase to 10%. In Alzheimer's patients, psychotic symptoms occur in 50% of patients during the course of the disease. The most important symptoms of psychotic disorders are hallucinations, delusions due to impairment of the assessment of reality, and catatonic or inappropriate behaviour can also occur (33-38). Schizophrenia, bipolar disorder may present with psychotic features (37, 39, 40). It is important that the loss of functionality in these patient groups be well evaluated and directed to community mental health centres where necessary. Substance abuse disorder (MDD) is a disorder with psychological, sociological, and economic dimensions that threatens the functioning of almost all norms and corporate regulations, which is considered both the cause and the result of different social problems, and which is thought to be related to some of the information before substance abuse (41-45). Especially alcohol use is more common in older age (46, 47). Another important problem that needs to be emphasized is substance abuse, which deeply affects the concept of family and society together with the person itself.

As a result, the majority of patients over the age of 65 applied to the department of psychiatry were female. Additionally, it was monitored that the most common psychiatric disorder in these patients was

MDD. Epidemiological studies are needed to define the prevalence of psychiatric disorders among the geriatric population in Turkey.

Acknowledgement

We thank Prof. Dr. Çiçek Hocaoğlu for her support in selecting the subject and working on the project.

REFERENCES

1. Cohen GD. Citizen Kane as senior citizen. A mental health perspective. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997; 5(2): 93-96.
2. Cornelissen G, Otsuka K. Chronobiology of aging: A mini-review. *Gerontology*. 2017; 63(2): 118-128.
3. Tufan I. Ageing and the elderly in Turkey – results of the first age report from Turkey. *Z Gerontol Geriatr*. 2009; 42: 47-52.
4. European Commission, 2014. The 2015 Ageing Report: Underlying Assumptions and Projection Methodologies. *European Economy* 8|2014, Economic and Financial Affairs, ISSN 1725-3217 (online) ISSN 0379-0991 (print). European Union.
5. Moonesar R, Sammy I, Nunes P, Paul J. Social support in older people: lessons from a developing country. *Qual Life Res*. 2016; 25(1): 233-236.
6. Beckett M, Goldman N, Weinstein M, Lin IF, Chuang YL. Social environment, life challenge, and health among the elderly in Taiwan. *Soc Sci Med*. 2002; 55: 191-209.
7. Özen ME, Örum MH, Öner RI, Kalenderoğlu A, Atmaca M. Hipotiroidizmin levotiroksin ile tedavisine rağmen devam eden uyku bozukluğu depresyon için bir belirteç olabilir mi? *Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg*. 2018; 4(3): 1019-1027.
8. Orum MH, Kalenderoglu A. The treatment process of a patient with postpartum depression who conceived with in vitro fertilization technique: A case report. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*. 2017; 3(4): 120-124.
9. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A, Atmaca M. Improvement of an Atypical Kikuchi-Fujimoto Disease (KFD) with antidepressant treatment: The first psychiatric approach to a KFD case. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019; 29(1): 107-109.
10. Lee TW, Ko IS, Lee KJ. Health promotion behaviors and quality of life among community-dwelling elderly in Korea: A cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud*. 2006; 43: 293-300.
11. Aksüllü N, Doğan S. Huzurevinde ve evde yaşayan yaşlılarda algılanan sosyal destek etkenleri ile depresyon arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2004; 5: 76-84.
12. Keskinoglu P, Pıçakçıefe M, Giray H, Bilgiç N, Uçku R, Tunca Z. Yaşlılarda depresif belirtiler ve risk etmenleri. *Genel Tıp Derg*. 2006; 16(1): 21-26.
13. Bekaroglu M, Uluutku N, Tanrıöver S, Kırpınar I. Depression in an elderly population in Turkey. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 84: 174-8.
14. Uçku R, Küey L. Yaşlılarda depresyon epidemiyolojisi-yarı kentsel bir bölgede 65 yaş üstü yaşlılarda kesitsel bir alan çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1992; 29: 15-20.
15. Kalenderoğlu A, Yumru M, Selek S, Cansel N, Virit O, Savaş HA. Gaziantep üniversitesi tıp fakültesi yaşlılık psikiyatrisi birimi'ne

başvuran hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2007; 8: 179-185.

16. Koc Z, Sağlam Z. Hastanede yatan yaşlı hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi. Turkish Journal of Research and Development in Nursing. 2011; 13(3): 42-52.

17. Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as parameters to indicate the severity of suicide attempt. J Immunoassay Immunochem. 2018; 39(6): 647-659.

18. Kara MZ, Orum MH, Egilmez OB. Relationship between immune cells and violent/nonviolent suicide attempts and controls: What about the lymphocyte-related ratios and neutrophil-related parameters? Kaohsiung J Med Sci 2019. Doi: 10.1002/kjm2.12049.

19. Orum MH, Egilmez OB. Psychiatric presentation of hypoxic ischemic encephalopathy occurring after a violent suicide attempt: a case of hanging. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2018; 31: 228-230.

20. Helbich M, Yao Y, Liu Y, Zhang J, Liu P, Wang R. Using deep learning to examine street view green and blue spaces and their associations with geriatric depression in Beijing, China. Environ Int. 2019; 126: 107-117.

21. Lin C, Lee SH, Huang CM, Chen GY, Ho PS, Liu HL, et al. Increased brain entropy of resting-state fMRI mediates the relationship between depression severity and mental health-related quality of life in late-life depressed elderly. J Affect Disord. 2019; 250: 270-277.

22. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005; 365(9475): 1961-1970.

23. Avcı D, Selcuk KT, Dogan S. Suicide risk in the hospitalized elderly in Turkey and affecting factors. Arch Psychiatr Nurs. 2017; 31(1): 55-61.

24. Tastan S, Ayhan H, Kose G, Iyigun E, Gokcul S. Analysis of the relationship between the autonomy of Turkish elderly people and their happiness and anxiety-depression status: a cross-sectional study. Int Psychogeriatr. 2019. Doi: 10.1017/S1041610219000164.

25. Aktürk Ü, Aktürk S, Erci B. The effects of depression, personal characteristics, and some habits on physical activity in the elderly. Perspect Psychiatr Care. 2019; 55(1): 112-118.

26. Demirtürk E, Hacıhasanoğlu Aşlar R. The effect of depression on adherence to antihypertensive medications in elderly individuals with hypertension. J Vasc Nurs. 2018; 36(3): 129-139.

27. Özen ME, Kalenderoğlu A, Çelik M, Örum MH, Hocoğlu Ç. Obsesif kompulsif bozukluk güçlendirme tedavisinde aripiprazol, klomipramin ve buprionon etkinliği: Retrospektif bir araştırma. Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg. 2019; 5(1): 1293-1302.

28. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A. Difficult patient in psychiatry practice: A case-control study. Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg. 2018; 4(3): 1064-1073.

29. Ozen ME, Kalenderoglu A, Karadag AS, Orum MH. Comparison of optic coherence tomography results in patients diagnosed with OCD: findings in favor of neurodegeneration. Anatolian Journal of Psychiatry. 2019; 20(2): 166-174.

30. Nienaber K, Goedereis E. Death anxiety and education: A comparison among undergraduate and graduate students. Death Stud. 2015; 39(8): 483-490.

31. McClatchey IS, King S. The impact of death education on fear of death and death anxiety among human services students. Omega (Westport). 2015; 71(4): 343-361.

32. Zengin-Eroğlu M, Annagür BB, İçbay E. Yaşlılarda yaygın anksiyete bozukluğunun değerlendirilmesi The evaluation of generalized anxiety disorder in older adults. Gaziantep Tıp Derg. 2012; 18(3): 143-147.

33. Perez-Madrinan G, Cook SE, Saxton JA, Miyahara S, Lopez OL, Kaufer DI, et al. Alzheimer disease with psychosis: Excess cognitive impairment is restricted to the misidentification subtype. Am J Geriatr Psychiatry. 2004; 12: 449-456.

34. Egilmez OB, Orum MH, Beyazyuz E, Aydemir MÇ. Investigation of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients diagnosed with schizophrenia without antipsychotic treatment history. The Journal of Neurobehavioral Sciences. 2018; 5(3): 165-171.

35. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A. The burden of schizophrenia on caregivers. Psychiatry and Behavioral Sciences. 2018; 8(3): 105-110.

36. Giblin S, Clare L, Livingston G, Howard R. Psychosocial correlates of late-onset psychosis: Life experiences, cognitive schemas, and attitudes to ageing. Int J Geriatr Psychiatry. 2004; 19: 611-623.

37. Ozen ME, Kilicoglu U, Orum MH, Kalenderoglu A, Atmaca M. Differential diagnosis of psychotic process in adulthood autistic spectrum disorders: case series. Psychiatry and Behavioral Sciences. 2018; 8(3): 132-136.

38. Özen ME, Örum MH, Yılmaz MB, Kalenderoğlu A. İnflamatuvar biyobelirteçler açısından bipolar bozukluk tip 1 tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg. 2019; 5(1): 1351-1360.

39. Orum MH, Kalenderoglu A. Cotard and Capgras delusions in a patient with bipolar disorder: "I'll prove, I'm dead!". Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2018; 28(1): 110-112.

40. Ertekin H, Ertekin YH, Sahin B, Kolat E, Uludag A. Psychiatric disorders and demographic characteristics among geriatric outpatients in Canakkale State Hospital. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2016; 29: 103-108.

41. Orum MH, Kustepe A, Kara MZ, Dumlupinar E, Egilmez OB, Ozen ME, Kalenderoglu A. Addiction profiles of patients with substance dependency living in Adıyaman province. Med Science. 2018; 7(2): 369-372.

42. Ozen ME, Orum MH, Kalenderoglu A, Atmaca M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in patients attending remedial treatment due to substance use disorder in Adıyaman University Training and Research Hospital. Psychiatry and Behavioral Sciences. 2018; 8(2): 57-62.

43. Kustepe A, Kalenderoglu A, Celik M, Kaya-Bozkurt E, Orum MH, Uguz S. Evaluation of impulsivity and complex attention functions of subjects with substance use: Sample from Adıyaman province. Med Science. 2019; 8(1): 67-71.

44. Örum MH, Kara MZ, Kuştepe A, Kalenderoğlu A. Bilişsel hatalar ve dikkat-eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin madde kullanım özellikleri ile ilişkisi. Bağımlılık Dergisi-Journal of Dependence. 2019; 20(2): 47-60.

- 45.** Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB, Kalenderoglu A. Complete blood count alterations due to the opioid use: what about the lymphocyte-related ratios, especially in monocyte to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio?, J Immunoassay Immunochem. 2018 ;14: 1-12.
- 46.** Ozen ME, Kalenderoglu A, Orum MH, Egilmez OB. Topiramate add-on for treatment of migraine-type headache cures alcohol dependence: A case report. Journal of Mood Disorders (JMOOD). 2017; 7(4): 241-242.
- 47.** Orum MH, Kara MZ, Egilmez OB. Relationship between immune cells and alcohol dependents and controls: what about the lymphocyte-related ratios? J Immunoassay Immunochem. 2018; 39(3): 348-350.

PİLONİDAL SİNÜS HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KRİZTALİZE FENOL UYGULAMASI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Crystallized Phenol Treatment In Pilonidal Sinus Disease: Single-Center Experience

Mehmet PATMANO(0000-0002-1755-614X), Tufan GÜMÜŞ(0000-0003-1861-8282), Durmuş Ali ÇETİN(0000-0003-3012-6774), Yusuf YAVUZ(0000-0003-3012-6774)

ÖZET

Amaç: Pilonidal sinüs hastalığı özellikle genç popülasyonda yüksek oranda görülmektedir ve tedavisinde hala ciddi farklı görüşler mevcuttur. Operatif tekniklerle birlikte nonoperatif yöntemler de uygulanmakta olup fenol enjeksiyonu bu yöntemler içinde en yaygın kullanılanıdır. Komplike pilonidal sinüs olgularında cerrahi yöntem tek seçenek olmasına karşın nonkomplike olgularda fenol tedavisi önemli bir alternatif olabilir.

Materyal ve Yöntem: Çalışmamızda 18'i bayan 64 hastaya fenol tedavisi uygulanmıştır ve 6 aylık takip sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, fenol uygulaması sonrası yara yeri komplikasyonları ve nüks oranları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 6 aylık takipleri sonucu elde edilen bulgularda 3 hastada (4,6%) uygulanan fenole bağlı ciltte exfoliasyon olduğu görüldü. 4 hastada(6,2%) işlem sonrasında yara yerinde apse ve hematoma gelişti, drenaj sonrasında antibiyoterapi verilerek cerrahi işlem planlandı. Toplamda 6 (9,3%) hastada takip sırasında nüks geliştiği görüldü. Bu hastalara total kist eksizyonu ve primer onarım uygulandı.

Sonuç: Ayaktan hastalara uygulanabilmesi, minimal invaziv oluşu ve günlük işlere daha hızlı dönülmesi kristalize fenol yönteminin avantajlarıdır. Pilonidal sinüs hastalığı tedavisinde, özellikle komplike olmayan primer olgularda, ilk tedavi seçeneği olarak kristalize fenol tedavisi kullanılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler; *Pilonidal sinüs hastalığı; Kristalize fenol tedavisi; Nüks*

ABSTRACT

Objective: Pilonidal sinus disease is common particularly in young population and there is considerable controversy about its treatment. Operative techniques as well as non-operative methods are being used in the treatment and phenol injection is most widely used non-operative technique. Although surgery is only option in complicated pilonidal sinus disease, phenol treatment can be an important alternative in uncomplicated cases.

Material and Method: In our study, we treated 64 patients (18 women) by phenol therapy and retrospectively reviewed results of 6-months follow-up. In all patients, age, gender, wound site complications and recurrence rate were recorded.

Findings: It was found that there was cutaneous exfoliation caused by phenol in 3 patients (4.6%). In 4 patients (6.2%), abscess and hematoma was developed at wound site and surgical therapy was scheduled following drainage and antibiotic therapy. Overall, recurrence was observed in 6 patients (9.3%) during 6-months follow-up. Cyst excision and primary repair was performed in these patients.

Conclusion: Crystallized phenol has several advantages including being a minimal invasive method, no requiring admission and rapid return to daily activities. We think that crystallized phenol treatment can be used as first-line therapy in pilonidal sinus, particularly in uncomplicated, primary cases. Pilonidal sinüs hastalığı tedavisinde kristalize fenol uygulaması; Tek merkez deneyimi

Keywords; *Pilonidal sinus disease; Crystallized phenol treatment; Recurrence*

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa

Mehmet PATMANO, Op.Dr.
Tufan GÜMÜŞ, M.D.
Durmuş Ali ÇETİN, M.D.
Yusuf YAVUZ, M.D.

İletişim:

Mehmet PATMANO
Yenice Mah. Yenice Yolu No:1
Eyyübiye / Şanlıurfa, Şanlıurfa Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi
Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
Tel: +90 (555) 4265665
e-mail:
mpatmano@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 05.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.478970

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):13-6
Bozok Med J 2020;10(1):13-6

Giriş

Pilonidal sinüs hastalığı (PSH) özellikle genç erişkinlerde karşımıza çıkmaktadır. Toplumumuzda kıl dönmesi olarak adlandırılan sık görülen hastalık daha çok 15-30 yaş arasında karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir. İnsidansı tüm popülasyonda 100.000'de 6 olarak raporlanmıştır (1). Son çalışmalarda hastalığın etiopatonegezinde edinsel faktörler suçlanmaktadır (2, 3). Aile hikayesi, sedanter yaşam, obezite, sert ve kıvrımlı kıllara sahip olmak, kalçalar arası boşluğun derin olması, oturarak fazla iş yapmak risk faktörleridir (4). Hastaların bir kısmı asemptomatik olup normal sistemik muayene esnasında tespit edilirken, büyük çoğunluğu kuyruk sokumunda ağrı, şişlik ve oturamama şikayeti ile başvururlar.

Fenol uygulaması, pilonidal sinüs tedavisinde konservatif yöntem olarak tanımlanmakta ve bazı kliniklerde tedavide ilk sırada yerini almaktadır. Fenol, monosüstitüe aromatik hidrokarbondur ve asidik özelliği vardır. Antiseptik, anestetik ve potent sklerozan özelliktedir. Oda sıcaklığında beyaz kristalize solid halde izlenirken daha yüksek sıcaklıklarda likit forma dönüşmektedir (5, 6). Pilonidal sinüs hastalığının tedavisinde fenol likit veya kristalize formlarda kullanılmaktadır. Biz serimizde kristalize fenol yöntemi ile tedavi edilmiş hastaların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

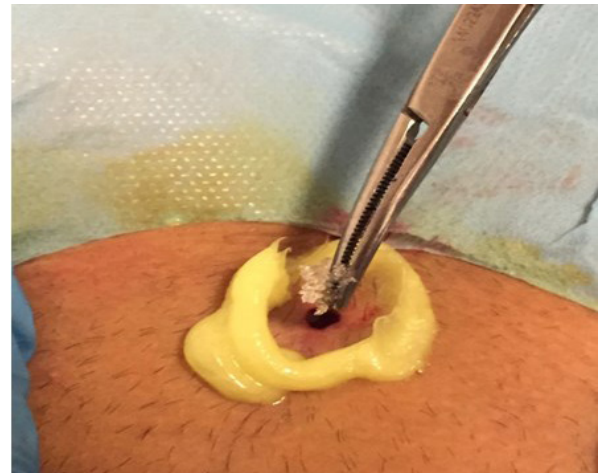
MATERYAL VE METOD

Haziran 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde pilonidal sinüs hastalığı tanısı ile fenol tedavisi uygulanan 64 olgunun 6 aylık takip sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya pilonidal sinüs hastalığı tanısı konulan ve intergluteal bölgede tek sinüs ağzı olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, fenol uygulaması sonrası yara yeri komplikasyonları ve nüks oranları kaydedildi. Fenol uygulaması öncesi lokal anestezi altında sinüs ağzı genişletildikten sonra sinüs içerisindeki debris temizlendi ve kist duvarı kürete edildi. Daha sonra sinüs çevresine antibiyotikli pomad sürülerek fenolün cilde teması önlendi. Kristalize fenol

klemp yardımıyla kist içerisine uygulandı (Resim 1-2), sonrasında pansuman yapılarak işleme son verildi. İşlem sonrasında tüm hastalara analjezik (50 mg deksketoprofen 2x1 oral) ve antibiyoterapi (1000mg amoksisilin+ klavulonik asit 2x1 oral) verildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar fenol uygulaması sonrası 3. gün, 1. ay ve 6. ay kontrole çağırıldı (Resim 3).



Resim 1: İntergluteal bölgenin fenol uygulaması öncesi görünümü



Resim 2: Kristalize fenol uygulanma anı



Resim 3: Olgunun postoperatif 1. ay kontrolü

İstatiksel analiz; İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21 Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Veriler ortalama değer \pm standart sapma veya ortanca (min-max) olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Haziran 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde toplam 241 hastaya pilonidal sinüs hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştır. Bu dönemde pilonidal sinüs hastalığı ve tek sinüsü olan toplam 64 hastaya fenol tedavisi uygulanmıştır. Fenol tedavisi uygulanan hastaların 18'i (28,1%) kadın 46'sı (71,8%) erkek idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 26 (min:16-max:34), bayan hastaların yaş ortalaması 23 (min:16-max:29) olarak bulundu. Hastaların 6 aylık takipleri sonucu elde edilen bulgularda 3 hastada (4,6%) uygulanan fenole bağlı ciltte exfoliasyon olduğu görüldü. 4 hastada(6,2%) işlem sonrasında yara yerinde apse ve hematoma gelişti, drenaj sonrasında antibiyoterapi verilerek cerrahi işlem planlandı. Toplamda 6 (9,3%) hastada takip sırasında nüks geliştiği görüldü. Bu hastalara total kist eksizyonu ve primer onarım uygulandı.

TARTIŞMA

Tedavi yelpazesi oldukça geniş olan bu hastalıkta medikal tedavinin etkinliği geçerli olmayıp, uygulanan yöntemlerin birbirine kesin kabul görmüş üstünlüğü yoktur. Altın standart kabul görmüş bir yöntem henüz yoktur. Pilonidal sinüs tedavisinde cerrahin tecrübesi önemli olmakla birlikte uygun hastalarda öncelikle

konservatif tedaviler düşünülmelidir. Pilonidal sinüs olgularında cerrahi tedavinin ağrı, işe dönüş süresinin uzunluğu, nüks oranı yüksekliği ve enfeksiyon riski gibi dezavantajı bulunmaktadır (7). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda konservatif tedavi yöntemlerinin önemi gittikçe artmaktadır (8). Uygulanacak yönteme hastaya, hastalığın büyüklüğüne göre hastayla birlikte konuşarak karar verilmelidir. Tedavideki amaç geride doku bırakılmaksızın sağlam doku kalacak biçimde eksizyon yapılması, mümkün olduğu sürece orta hatta kayma sağlanması şeklinde boşluğun kapatılmasıdır. Nonoperatif yöntemler olarak uygulanan gluteal bölgenin traş edilmesi ve epilasyon gibi seçenekler önleyici yöntemler olarak görülmektedir. Pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde literatürde farklı görüşler olsa da ortak payda, cerrahinin basit ve kolay uygulanabilir olması, hastanede yatış süresinin kısa, postoperatif yara bakımının ve ağrının az, nüks oranının düşük ve günlük aktiviteye dönüş zamanının kısa olmasıdır (5,9). Bu nedenle sinotomi, marsupializasyon, Karydakis, oblik primer onarım, çeşitli flep teknikleri gibi birçok cerrahi yöntem yıllarca denenmiş ve birbirlerine üstünlükleri araştırılmıştır (10,11). Kriztalize fenol hangi hastalara uygulanmalıdır? Hastalarda orifis sayısı, orifis yerleşimi gibi kriterler ne kadar önemlidir? Nüks eden hastalara tekrar fenol uygulanabilir mi, kaç işleme kadar uygulamak gerekir? Biz hastanemizde tek sinüs olan hastalara fenol tedavisi uyguladık. Kriztalize fenol uygulamasının bazı komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlar cerrahi işlemlere göre daha minör, tolere edilebilir komplikasyonlardır. Lokal anestezi ve uygulanan kristalize fenole bağlı lokal yan etkiler daha çok karşımıza çıkmaktadır. Uygulama esnasında oluşabilecek ciltte exfoliasyon ve sonrasında görülebilecek enfeksiyon ve hematoma en çok karşılaşılan komplikasyonlardır. Literatürde exfoliasyon %8,3, enfeksiyon %8 ve hematoma %4 olarak karşımıza çıkmaktadır (12,13). Bizim çalışmamızda 3 hastada(%4,6) ciltte exfoliation olduğu görüldü. 4 hastada(%6,2) işlem sonrasında yara yerinde apse ve hematoma gelişti, drenaj sonrasında antibiyoterapi verilerek cerrahi işlem planlandı. Toplamda 6 (9,3%) hastada takip sırasında nüks geliştiği görüldü. Bu hastalara total kist eksizyonu ve primer onarım uygulandı.

Hastalarda işlem sonrasında günlük işlerine geri dönüş zamanının kısa olmasının cerrahiye göre en önemli avantajı olduğu görüşündeyiz. Cerrahi sonrası günlük pansuman gereksinimi, istirahat gereksinimi, istenmediği halde oluşabilen yara yeri enfeksiyonu durumlarında sürecin daha da uzaması dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ayaktan hastalara uygulanabilmesi, minimal invaziv oluşu ve günlük işlere daha hızlı dönülmesi kristalize fenol yönteminin avantajlarıdır. Pilonidal sinüs hastalığı tedavisinde, özellikle komplike olmayan primer olgularda, ilk tedavi seçeneği olarak kristalize fenol tedavisi kullanılmasının ve komplike cerrahi işlemlerin fenol tedavisinden fayda görmeyen hastalara saklanması daha uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. McCallum IJ, King PM, Bruce J. Healing by primary closure versus open healing after surgery for pilonidal sinus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 868-71.
2. Akinci OF, Bozer M, Uzunköy A, Düzgün SA, Coşkun A. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *Eur J Surg* 1999; 165: 339-42.
3. Chintapatla S, Safarani N, Kumar S, Haboubi N. Sacrococcygeal pilonidal sinus: historical review, pathological insight and surgical options. *Tech Coloproctol* 2003; 7: 3-8.
4. Harlak A, Mentş Ö, Kilic S, Coskun K, Duman A, Yılmaz F. Sacrococcygeal pilonidal disease: analysis of previously proposed risk factors. *Clinics* 2010; 65(2) :125-31.
5. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Sozutek A, Gundogdu R. Phenol procedure for pilonidal sinus disease and risk factors for treatment failure. *Surgery* 2012; 151: 113-7.
6. Kayaalp C, Aydin C. Review of phenol treatment in sacrococcygeal pilonidal disease. *Tech Coloproctol* 2009; 13: 189-93
7. Steele SR, Perry WB, Mills S, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the management of pilonidal disease. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1021-7
8. Schneider IH: Treatment of pilonidal sinus by phenol enjection. *Int J colorectal dis* 1994; 9 (4) 200-2.
9. Tavassoli A, Noorshafiee S, Nazarzadeh R. Comparison of excision with primary repair versus Limberg flap. *Int J Surg* 2011; 9: 343-6.
10. Yalcin S, Ergul E. A single-surgeon, single-institute experience of 59 sinotomies for sacrococcygeal pilonidal disease under local anesthesia. *Bratisl Lek Listy* 2010; 111: 284-5.
11. Can MF, Sevinç MM, Hançerlioğulları O, Yılmaz M, Yağcı G. Multicenter prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakias flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. *Am J Surg* 2010; 200: 318-27.

12. Aygen E, Arslan K, Dogru O, Basbug M, Camci C. Crystallized phenol in nonoperative treatment of previously operated, recurrent pilonidal disease. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(6): 932-5.

13. Akan K, Tihan D, Duman U, Özgün Y, Erol F, Polat M. Pilonidal sinüs tedavisinde cerrahi Limberg flep yöntemi ile kristalize fenol uygulamasının retrospektif karşılaştırılması. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 162-6.

ROTAVİRUS İNFEKSİYONLARINDA GASTROENTERİT DIŞI BULGULAR

Non-Gastroenteritis Findings In Rotavirus Infections

Yılmaz SEÇİLMİŞ¹(0000-0002-2195-3551), Feyza ESEN²(0000-0003-0759-2646), Murat DOĞAN²(0000-0003-2954-3845), Mehmet Adnan ÖZTÜRK²(0000-0002-3152-1680)

ÖZET

Giriş: Rotavirus çocukluk çağında özellikle 5 yaş altı çocuklarda en sık görülen gastroenterit etkenlerinden birisidir. Gastroenterit yakınmalarının yanında viremiye bağlı ekstra-intestinal patolojiler meydana getirmektedir. Bu çalışmada amaç çocuk acil ünitemize rotavirus enfeksiyonu ile gelen hastalarda sistemik morbidite ve klinik gidiş üzerine etkilerini ve bunların 2 yıl süreli takibinin değerlendirilmesidir.

Method: 2012-2013 kasım yılları arasında ve 0-18 yaş grubunda 236 hasta çalışmaya alındı. Veriler retrospektif olarak hasta dosya sistemi ve hastane otomasyonundan alındı. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. İstatistik için ise SPSS 21.0 versiyon programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 236 hastanın sadece 5'inde (%2) ciddi derecede dehidratasyon saptandı. Hastaların çoğunluğunda derecede hafif dehidratasyon mevcuttu. 46 hastada (%23,6) enfeksiyon ile ilişkili geçici lenfopeni saptandı. 22 (%9,3) hastada ise geçici nonikterik hepatit tablosu görüldü. 8 hastada (%3,4) febril konvülsiyon ve 1(%0,4) hastada konfüzyon ve 8 (%3,4) hastada ise hipoglisemi mevcuttu. Tüm komorbid durumlar tedavisiz düzeldi ve 2 yıllık takiplerinde kronik ilaç kullanımı veya süregelen hastalık durumu hiçbir hastada görülmedi. Çalışmaya alınan altta yatan bir kronik hastalığı olanlarda yatış süresinin uzadığı ve hipogliseminin daha fazla görüldüğü saptandı.

Sonuç: Rotavirus enfeksiyonu gastroenterit yanında mulitorgan etkilenimi oluşturmaktadır. Çalışmamızda enfeksiyon gidişatı sırasında oluşan komorbid durumların benign gidişli, tedavisiz düzelen ve kronik hastalığa yol açmayan durumlar olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rotavirus; Morbidite; Non-ikterik hepatit; Febril konvülsiyon

ABSTRACT

Introduction: Rotavirus is one of the most common gastroenteritis agents especially in children under 5 years of age. In addition to gastroenteritis, rotavirus is associated with extra-intestinal pathologies caused by viremia. We examined systemic morbidities and effects on the clinical courses in pediatric patients admitted to the pediatric emergency unit with rotavirus infection and evaluated these patients over a 2-year follow-up period.

Methods: 236 patients were included in the study admitting to the pediatric emergency unit between November 2012-2013. Patients are 0-18 years old. Study was performed retrospectively. SPSS version 21 software was used for analysis.

Results: The majority of patients had mild dehydration. Forty-six patients (23.6%) had transient lymphocytopenia associated with systemic infection. Temporary non-icteric hepatitis was seen in 22 (9.3%) patients. Moreover, 8 patients (3.4%) had febrile seizures and 1 patient (0.4%) had confusion and 8 (3.4%) patients had hypoglycemia. All comorbid conditions were remedied without treatment and in 2 years follow-up chronic use of medication or ongoing illness was not seen in any patient. Patients with chronic illness were found to have more prolonged length of stay and were found to have more frequent hypoglycemia. It was determined that adenovirus coinfection, dehydration degree and other clinical conditions did not affect the duration of hospital stay and the clinical course.

Conclusion: Rotavirus infection can cause diseases that affect multiple organs. The comorbid conditions that occurred during the course of gastrointestinal infection had a benign course, improved without the need for treatment, and did not result in chronic diseases.

Keywords: Rotavirus, morbidity; Non-icteric hepatitis; Febrile seizures

¹Pediatric kliniği, Pediatrik Acil, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye

²Pediatric kliniği, Pediatrik Acil, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kayseri Türkiye

Yılmaz SEÇİLMİŞ, Uzm. Dr.
Feyza ESEN, Dr.
Murat DOĞAN, Dr.
Mehmet Adnan ÖZTÜRK, Prof. Dr.

İletişim:
Yılmaz SEÇİLMİŞ, MD
Pediatric Emergency Medicine Specialist,
Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency,
Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, TURKEY
Tel: 05063013174
e-mail:
yildosec@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 09.04.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.482030

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):17-23
Bozok Med J 2020;10(1):17-23

INTRODUCTION

Rotavirus is one of the most common causes of gastroenteritis in children, especially in those younger than 5 years old. Rotavirus is responsible for approximately 20% of deaths associated with diarrhea (1). It forms an infection with viremia and can affect organ system as well as intestinal infection (2-3). The most common symptoms are nausea, vomiting, diarrhea fever and extra-intestinal symptoms can occur (4-5). Diarrhea usually lasts one week. However, this can be prolonged in patients with chronic disease or immunodeficiency and can be more severe (6-7). Hepatitis, signs of respiratory infection, myositis, and hemophagocytic syndrome are common extra-intestinal manifestations (8-9). Moreover, central nervous system complications such as febrile seizures, afebrile seizures, aseptic meningitis, and encephalopathy are also common (10-12).

The aim of this study is to evaluate the non gastroenteritis findings and their effects on clinical symptoms and morbidity admitting to our pediatric emergency department with acute gastroenteritis in rotavirus infection. In addition, we aimed to assess the course of pathologies that developed during the infection period in the 2-year follow-up.

PATIENTS AND METHODS

1. Population

Our study included 236 patients who were admitted to our pediatric emergency department between November 2012 and November 2013 and hospitalized with the diagnosis of rotavirus gastroenteritis. Degree of dehydration was recorded as mild, moderate and severe. Patients that received outpatient treatment for gastroenteritis, antibiotic related gastroenteritis were excluded from the study. Patients who could not tolerate oral feeding, dehydrated at various degrees, and needed parenteral fluid were selected. Our pediatric emergency unit serves an area with a population of approximately 2 million including the rural and urban areas of Kayseri, Turkey.

2. Research and Management

Study was performed retrospectively and was approved by Erciyes University ethics committee. All

records belonging to the patient were taken from the electronic hospital automation system and patient files. Direct microscopy, stool rotavirus and adenovirus antigen testings were performed for all patients. Parasite antigen test was requested from patients who had parasite related medical anamnesis or a family history and stool culture was performed who had bloody diarrhea. Rotavirus can be accompanied by ETEC (Enterotoxigenic Escherichia coli) frequently, but we have not been able to include our study because it has not been studied in our laboratory. Complete blood count and biochemical tests were performed from all patients. C reactive protein was performed in some cases that had initially with unknown fever. Stool cultures included in salmonella, shigella and campylobacter were tested in the bacteriology laboratory, rotavirus and adenovirus antigen testing were performed in the serology laboratory, and other blood tests in were studied in the biochemistry laboratory.

All patients were followed up in single isolation rooms in the pediatric emergency department. Patient examinations and treatment were conducted using isolation and hygiene criteria in order to prevent transmission to other patients. Degree of dehydration of patients were evaluated some certain clinical criteris. These criteria are included; mental status, eye, thirsty, skin turgor, capillary refill, urine output, heart rate, mouth and tongue and breathing. All of patients that followed up in emergency rooms who could not be fed because of vomiting. For fluid treatment, we used standard rate of one third mixing glucose and 0.9% serum physiologic. Standard fluid dosage was 2000cc/m² and plus deficit to degree of dehydration. After vomiting healed, treatment was completed with ORS (oral rehydration solution). ORS was given at 10 ml/kg every time diarrhea or vomiting.

The data was collected retrospectively. Data was retrieved from the hospital automation system, which includes all data pertaining to patient symptoms at the time of admission, physical examination findings, vital signs, medical interventions, and follow-up course.

3. Statistics

SPSS version 21 software was used for analysis. Results are expressed as mean ± SD or median. Shapiro Wilk test was carried out to determine normality of data distribution. Independent sample t test was used for comparison of two independent variables. Chi square test was used to analyze whether there was a relationship between two categorical variables in independent groups. P<0.05 was considered statistically significant, while p > 0.05 was considered not statistically significant.

RESULTS

Our study included 236 patients who presented at our pediatric emergency department between November 2012 and December 2013 with symptoms of gastroenteritis and who were hospitalized due to positive rotavirus antigen results. Among 236 patients, 116 (49.2%) were female and 120 (50.2%) male. The mean age of the patients was 29±34.8 months, median value of the age was 17 months. Incidence of rotavirus infection peaked between the ages of 6-10 months and 16-17 months.

186 (78.8%) patients were mild, 45 (19.1%) patients were moderate and 5 patients had severe dehydration. The physical examinations of 202 out of 236 patients were normal. Although the majority of patients were admitted with gastroenteritis associated with symptoms, 14 (5.9%) patients had upper respiratory tract infections (URTI) associated with symptoms, 6 (2.5%) patients had lower respiratory tract infections (LRTI) associated with symptoms.

220 (93.2%) out of 236 patients were previously healthy children and did not have any chronic disease. Patients with chronic disease, especially hematologic disease, were found to have a longer duration of hospitalization than other patients. This difference is also statistically significant (p=0.01). The remaining 16 (6.7%) patients had been various chronic diseases, in particular that involving the hematopoietic system (Table 1).

Table 1. Accompanying chronic diseases

Chronic Disease	Number(n)	Percent(%)
Aplastic anemia	1	0.4
Asthma	1	0.4
Epilepsy	1	0.4
Glycogen storage disease	2	0.8
Hemophagocytic syndrome	1	0.4
Hepatoblastoma	1	0.4
Acute lymphocytic leukemia	1	0.4
Immunodeficiency	1	0.4
Idiopathic thrombocytopenic purpura	1	0.4
Kawasaki	1	0.4
Recurrent pneumonia	4	1.7
Vesicoureteral reflux	4	0.4
No disease	220	93.2
Total	236	100.0

The group with chronic illnesses were found to have a longer hospital stay and have a higher incidence of hypoglycemia compared to patients who were previously healthy (p=0.04) (Table 2).

Table 2. Statistical analysis of morbidity in patients with chronic disease.

		Chronic Disease Group (n=16)	Previously Healthy Group (n=220)
Parameter	Unit		
Hospital Stay	Hour	5.2±5.5 *	1.38±0.8
Severe Dehydration Rate	n	3	2
Neurological Disorder	n	0	9
Hepatitis	n	3	31
Hypoglycemia	n	2**	59
Lymphocytopenia	n	5	64
* (p=0.01).			
** (p=0.03)			
n: number of patients			

Patients admitted to our pediatric emergency services were enrolled in the study. The mean length of stay in the hospital was 1.64 ± 1.87 days, while the median length of stay was calculated as 1 day. A total of 177 (75%) patients were discharged after being followed-up for 1 day. This suggests that proper hydration or mild dehydration associated with short follow-up period. Five (2.1%) patients with stage 3 dehydration received treatment in the pediatric department. None of the patients developed complications that required intensive care unit.

Laboratory results

In addition to our assessment of dehydration status, biochemical parameters were evaluated in the laboratory. When patients were evaluated for fluid loss and associated renal failure 16 patients (6%) had high BUN (Blood urea nitrogen) values, which are considered pre-renal azotemia.

The blood glucose cut-off limit was set at 45mg/dl (2.5mmol/l) and it was determined that 8 patients (3.4%) had hypoglycemia. In these 8 patients diabetes or another similar disease was not present. Blood glucose levels were normal in all other patients, and hypoglycemia was excluded as a cause in all patients that had seizures. In the complete blood count data; white blood cell count, hemoglobin levels, and platelets were not remarkable values, however 64 patients (27.11%) had lower than normal absolute lymphocyte counts for each age group.

Since rotavirus is capable of causing hepatitis and elevated transaminase levels, we were evaluated both AST levels (Aspartate aminotransferase) and ALT levels (Alanine aminotransferase) separately and in combination. Elevated AST and ALT levels were detected in 22 patients (9.3%). When ALT elevation was evaluated separately, 35 patients (14.8%) were determined to have elevated ALT values. None of these patients exhibited icteric hepatitis symptoms and no patient progressed to Reye syndrome. The elevated transaminase levels resolved in all patients in the post-infection long-term follow-up. None of patients required additional tests or treatment.

Neurological disorders were seizures. In our study,

all patients with febrile seizures were found in the adenovirus negative group. The statistical significance value was calculated as $p < 0.01$. The patients were also classified according to age groups. Three groups were formed according to ages; 0-6 months, 6-24 months and 2 years and above. The reason why we should do grouping in this way; to evaluate the severity, morbidity and course of the disease during the first 6 months of breastfeeding, transition to feeding in infancy period and after infancy. We compared each three groups statistically for severity of disease, morbidity and laboratory values. It was found that the group between 0-6 months applied with a complaint of vomiting and the group above 2 years with diarrhea complaints ($p = 0.04$). In the group above 2 years, more lymphocytopenia was detected statistically than the other two groups ($p < 0.01$). No significant differences were found in terms of other laboratory parameters, clinical severity and morbidity (Table 3).

Table 3. Statistical correlation of morbidity and clinical features according to age groups.

Parameter p	0-6 months (n)	6-24 months (n)	>24 months (n)
Hepatitis 0.335	3	13	6
Dehydration 0.381	1	4	0
Admission complaints 0.04*	7	75	46
Neurological disorder 0.716	1	6	2
Adenovirus coinfection 0.053	2	5	10
Prerenal azotemia 0.49	1	10	9
Lymphocytopenia 0.01**	3	23	38
Hypoglycemia 0.747	1	4	4
Age groups: 0-6 months, 6-24 months, >24months n: number of patients			
* Correlation is significant ($p < 0.05$) in >24 months group			
** Correlation is significant ($p < 0.05$) in >24 months group.			

In our study; in one patient *Entamoeba histolytica* with direct microscopy as trophozoite form and positive antigen test and also in one patient *Blastocystis hominis* parasitology were detected. *Blastocystis hominis* was not treated because of being in normal flora. *Entamoeba histolytica* was treated with metronidazole for one week.

When the neurological symptoms were evaluated, we determined that 8 patients (3.4%) were admitted to the emergency due to febrile seizures and 1 patient (0.4%) was admitted due to confusion. In physical examination, no focal focus or neurologic defect was seen in these patients. None of these patients had central nervous system infection, previous seizures, or a history of epilepsy. Electrolyte imbalance and other pathologies were excluded in patients with febrile seizures. Generalized tonic-clonic seizures were observed in all patients with seizures. None of patients shown recurrent seizures during the long-term follow-up and therefore did not require any long-term drug use.

DISCUSSION

In 2015, a study conducted by Prasetyo et al. showed that 12.6% of patients with gastroenteritis develop severe dehydration, and appropriate treatment significantly reduces mortality. In our study only 5 patients (2.1%) had severe dehydration and all of these patients improved with appropriate treatment (13). In our study, severe dehydration was detected very rarely. However, a rate of more than 10% was found in this study in Indonesia. Many factors such as socioeconomic level, accessibility to doctor, nutrition and sanitation can affect this situation. We detected pre-renal azotemia in 16 patients (6%). In all patients renal function returned to normal with proper treatment, and renal pathology and chronic renal failure was not observed at the 2-year follow-up.

A study conducted in 1995 reported that both humoral and cellular immunity are effective in limiting rotavirus infection. This suggests that immunological deterioration in hematological patients increases sensitivity for rotavirus infection (14). In our study no underlying disease was detected in 220 out of

236 patients. Seven of the remaining 12 patients had hemato-immunological pathologies. Patients with chronic illness were found to have a longer stay in the hospital. However, there was no significant difference in other morbidity findings except hypoglycemia.

In our study, clinical examination revealed that in addition to gastroenteritis 14 patients had associated with URTI symptoms and 6 patients had associated with LRTI symptoms. In a study by Fragoso et al. conducted in 1986 that included 30 patients with respiratory tract infections, rotavirus antigen was analyzed in nasal secretions and 2 patients were found to be positive. Despite the limited number of patients, this study may explain the incidence of respiratory infections in patients that presented with gastroenteritis in our study (15). However, since we did not isolate respiratory viruses from nasal swabs from patients, it would be inappropriate to make a definite assessment. Rotavirus causes viremia and systemic symptoms and thus may also lead to hematologic findings. In 2004, by Greenberg et al., a comparison was performed of the hematologic parameters of 101 patients with gastroenteritis with positive or negative rotavirus status, but reported no significant findings (16). In our study, although the total white blood cell count, hemoglobin, and platelet levels were normal, 46 (23.6%) out of 236 patients had a low absolute lymphocyte count compared to the average for the age group. Lymphocytes levels of these patients returned to normal during the follow-up after the infection and no hematological abnormalities were observed during the 2-year follow-up in any patient.

There were different cut-off values in the literature for hypoglycemia. In our study 45 mg/dL was taken (17). In our study, we found that the duration of hospital stay and hypoglycemia were statistically significantly higher in patients with chronic diseases, in particular hematologic diseases ($p < 0.05$). When the literature survey was conducted, it was observed that there was no comprehensive evaluation in this subject except for patients with case-based and immunocompromised patients. In a study published by Pape et al. in 2012, it was reported that there was a healing after bone marrow transplant in a patient's gastrointestinal

symptoms having immunodeficiency (18). None of our patients, including that with immunodeficiency receiving chemotherapy in our study, had chronic infections or complications. Only the length of hospital stay was found to be prolonged.

In a 2013 study by Akelma et al. 25 (6.8%) out of 272 patients had isolated ALT elevation, while 69 (25.4%) patients had isolated AST elevation. Similar to our study, temporary hepatitis symptoms were also seen in the study by Akelma et al. (19). One of the systemic effects of rotavirus is temporary non-icteric hepatitis. In another study by Li et al., ALT elevation was detected in 36% of 41 patients (20). However, these studies lacked long-term follow-up data. We did not observe persistent of elevated transaminase levels or persistent elevated liver disease at the 2-year follow-up. In a study conducted by Smok et al. in 2014, a transient transaminase elevation of 11% was detected (21). In our study, elevated ALT levels were detected in 35 (14.8%) patients and elevated AST levels were detected in 28 (11.9%) patients. The mean elevation of ALT levels was 90 U/L. None of patients with elevated liver function tests developed fulminant hepatitis during follow-up in the emergency service or chronic liver disease at later follow-up.

In a study conducted by Kang et al. between 1999-2011, 17 (2.2%) out of 755 patients had febrile seizures and 42 (5.5%) had afebrile seizures. Despite the low number of patients in our study, the prevalence of febrile seizures was higher than in the study by Kang et al. However, unlike the study by Kang et al., none of the patients in our study had afebrile seizures (22). In a 10-year study by Hung et al. 40 patients (2%) had afebrile seizures and these patients recovered without sequelae and did not receive long-term anticonvulsant treatment (23). In 2010, Lloyd et al., found that febrile seizures in 11 patients and afebrile seizures in 23 patients did not reveal complications or sequelae in long-term follow-up of these patients (24). They evaluated rotavirus-related seizures as relatively benign conditions. In our study, 8 (3.4%) out of 236 patients had febrile seizures. Moreover, similar to these studies, none of the patients that had febrile seizures developed epilepsy or required antiepileptic treatment

during the long-term follow-up. The patients that experienced seizures during follow-up did not require long-term drug use and did not develop any ongoing neurological diseases. As a result, similar to these two studies in the literature, we evaluated rotavirus related seizures as benign conditions.

Study Limitations

We could not evaluate the course, morbidity and the severity of the disease in vaccinated patients

CONCLUSION

Rotavirus is responsible for a significant portion of pediatric emergency room admissions. It produces multisystemic effects. In our study, rotavirus was found to cause comorbid conditions such as hepatitis, febrile seizures, hypoglycemia and lymphocytopenia. However, none of these abnormalities were chronic and a rotavirus did not result in pathologies that required long-term treatment. Our vaccination rates were only 2%. We believe that increasing vaccination rates can significantly reduce dehydration related hospitalizations and associated costs.

REFERENCES

1. De Zoysa I, Feachem RG. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: rotavirus and cholera immunization. *Bull World Health Organ* 1985;63(3):569-83.
2. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2008;122(2):392-97.
3. Chiappini E, Azzari C, Moriondo M, Galli L, Martino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol* 2005;76(2):265-67.
4. Rodriguez WJ, Kim HW, Arrobio JO, Galli L, de Martino M. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J Pediatr* 1977;91(2):188-93.
5. Bernstein DI. Rotavirus overview. *Pediatr Infect Dis J* 2009(10);28:50-53.
6. Sarah E, Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med* 2007;4(4):121.
7. Alfajaro MM, Cho K-O. Evidences and consequences of extra-intestinal spread of rotaviruses in humans and animals. *Virusdis-ease* 2014;25(2):186-94.
8. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci* 2007;52(12):396-98.
9. Contino MF, Leiby T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994(1);12:94-95.

10. Bresee J LS, Pickering LK, Prober CG. Diseases. Viral Gastroenteritis. Sarah S. Long Ed, Principles and Practice of Pediatric Infectious. Vol 4. Philadelphia: Elsevier. 2012. p.377-81
11. Molyneaux PJ. Human immunity to rotavirus. *J Med Microbiol* 1995;43(6):397-404.
12. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(16):1-16.
13. Prasetyo D, Sabaroedin IM, Ermaya YS, Soenarto Y. Association between Severe Dehydration in Rotavirus Diarrhea and Exclusive Breastfeeding among Infants at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia. *J Trop Med.* 2015;4:1-4
14. Molyneaux PJ. Human immunity to rotavirus. *J Med Microbiol.* 1995;43(6):397-404.
15. Fragoso M, Kumar A, Murray DL. Rotavirus in nasopharyngeal secretions of children with upper respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;4(1):87-8.
16. Greenberg DE, Wilimas JA, Buckingham SC. Hematologic findings in children with rotavirus-positive and -negative diarrhea. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(6):453-6.
17. Cornblath M, Schwartz R, Aynsley-Green A, Lloyd J. Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. *Pediatrics* 1990;85(5):834-37.
18. Patel NC, Hertel PM, Hanson IC, Krance RA, Crawford SE, Estes M. et al. Chronic rotavirus infection in an infant with severe combined immunodeficiency: successful treatment by hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Immunol* 2012;142(3):399.
19. Akelma AZ, Kutukoglu I, Koksal T, Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Çatal F et al. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years' experience. *Scand J Infect Dis* 2013;45(5):362-7.
20. Li N, Yao Y, Ou Q. Preliminary investigation of the relationship between liver lesion and relevant factors in young children with rotavirus diarrhea. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2001;15(1):51-4.
21. Smok B, Zieniewicz-Cieślak K, Smukalska E, Pawłowska M. Acute diarrhoea induced by rotavirus in children hospitalized in provincial hospital for infectious diseases in bydgoszcz in 2014 year. *Przegl Epidemiol* 2016;70(3):462-70.
22. Kang B, Kim DH, Hong YJ, Son BK, Kim DW, Kwon YS. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure* 2013;22(7):560-4.
23. Hung J-J, Wen H-Y, Yen M-H, Chen HW, Yan DC, Lin KL et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile seizures in children: clinical analysis of 40 cases. *Chang Gung Med J* 2003(9);26:654-59.
24. Lloyd MB, Lloyd JC, Gesteland PH, Bale JF Jr. Rotavirus gastroenteritis and seizures in young children. *Pediatr Neurol* 2010;42(6):404-08

ADÖLESAN GEBELİKLERDEKİ MATERNAL VE FETAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Maternal And Fetal Outcomes in Adolescent Pregnancies

Alper İLERİ¹(0000-0002-4713-5805), Hande İLERİ²(0000-0002-9648-2029), Can ATA¹(0000-0002-0841-0480), Gökhan TOSUN¹(0000-0001-6229-2270), Mehmet ÖZEREN³(0000-0002-4552-9042)

ÖZET

Amaç: Adölesan gebelikler sadece Türkiye’de değil tüm dünya ülkelerinde önemli bir sağlık sorunudur. Adölesan gebeler maternal ve fetal açıdan yüksek riskli gebeliklerdir. Çalışmamızda; adölesan gebeliklerdeki maternal ve fetal sonuçları değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde Haziran 2009-2014 tarihleri arasında doğum yapan 20 hafta üzerindeki, canlı, tekil doğum yapan adölesan gebeler ve erişkin gebelerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastanemizde doğum yapmış adölesan ve erişkin hastaların; demografik özellikleri, önceki gebelik öyküsü, doğum şekilleri, obstetrik sonuçlar (doğumdaki gestasyonel yaş, doğumdaki hemoglobin değeri, doğum kilosuna, APGAR skorları) ve obstetrik komplikasyonlara (prematüre doğum, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, oligohidramniyoz, fetal distres, gestasyonel diyabet, makrozomi, plasental anomali, konjenital anomali, kolestaz) ait sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 602 gebeden, 282 tanesi adölesan olarak saptanmıştır. Hastaların antenatal takip oranı, gebelik haftası, bebek doğum ağırlığı, yenidoğan APGAR 1. ve 5. dk skorları, hemoglobin değeri, sezaryen oranı (adölesan ve erişkin sırasıyla 35,8% vs 55,7%), gestasyonel diyabet ve makrozomik bebek oranı adölesan gebelerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0,05). Intrauterin gelişme geriliği (IUGG) (10,3% vs 5%), preterm doğum (19,5% vs 10,9%), fetal distres (26,6% vs 18,4%) ve preeklampside (7,4% vs 2,8%) ise adölesan gebelerde anlamlı yükseklik saptanmıştır (p<0,05). Fetal ve maternal komplikasyonlardan amniyotik sıvı indeksi bozuklukları, plasental anomali, konjenital anomalili bebek ve kolestaz oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Adölesan gebeler; preterm doğum, IUGG, preeklampsi, anemi, fetal distres, düşük APGAR skoru ve düşük doğum ağırlığı açısından riskli olarak saptanmış, ayrıca adölesan gebelerin antenatal takiplerinin daha az olduğu belirlenmiştir. Fakat adölesan ve erişkin gebeler arasında amniyotik sıvı indeksi bozuklukları, plasental anomali, konjenital anomalili bebek ve kolestaz oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağlık çalışanları, adölesan gebeliklerin önlenmesi ve riskleri, saptanması durumunda sık antenatal takibi açısından dikkatli olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Adölesan; Gebelik; Olumsuz sonuçlar

ABSTRACT

Objective: Adolescent pregnancy is a major health problem not only in Turkey but also worldwide. Adolescent pregnancies are high-risk pregnancies in terms of maternal and fetal. In our study; we aimed to assess maternal and fetal outcomes in adolescent pregnancy.

Material-Methods: Pregnancy and birth records of both adolescent and adult -single, alive births over 20 months- which is referred to Izmir Tepecik Training and Teaching Hospital between 2009-2014 were retrospectively examined. Demographic characteristics of groups, type of delivery, obstetrics results (gestational age, hemoglobin, birth weight, APGAR scores) and obstetrics complications (premature birth, preeclampsia, intrauterine growth restriction [IUGR], oligohydramnios, fetal distres, gestational diabetes, macrosomia, placental anomaly, congenital anomaly, cholestasis) are compared.

Results: There were 602 participants met the criteria and included the study, 282 were adolescent. Antenatal care, gestational age, birth weight, newborn APGAR 1st and 2nd scores, hemoglobin value, cesarean ratio, gestational diabetes mellitus, macrosomia were significantly lower in adolescent pregnancies (p<0,05). However IUGR (10,3% vs 5%), preterm birth (19,5% vs 10,9%), fetal distres (26,6% vs 18,4%) and preeclampsia (7,4% vs 2,8%) were found significantly higher in adolescents <0,05). The association between teenage pregnancy and amniotic fluid disorder, placental abnormality, congenital anomaly and cholestasis were non-significant.

Conclusion: Pregnant adolescents have higher risk at preterm delivery, IUGR, preeclampsia, anemia, fetal distres, low APGAR scores and low birth weight; furthermore, it is reported that inadequate use of antenatal care services is more common in adolescent pregnant. However, no significant difference was shown in amniotic fluid disorders placental anomaly, congenital anomaly and cholestasis. Health care providers have to be alert about prevention, ensuring antenatal care in case of detecting and risks of adolescent pregnancies.

Keywords: Adolescent; Pregnancy; Adverse outcomes

¹Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

²SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği

³SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Alper İLERİ, Op.Dr.
Hande İLERİ, Uzm. Dr.
Can ATA, Op.Dr.
Gökhan TOSUN, Op. Dr.
Mehmet ÖZEREN, Prof. Dr.

İletişim:

Op. Dr. Alper İleri,
Buca Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Atatürk Mah. Hoca Ahmet Yesevi Cad. No: 42-44 Buca İzmir
Tel: 05321704042
e-mail:
alper_ileri@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.12.2018
Kabul tarihi/Accepted: 05.03.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.491241

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):24-9
Bozok Med J 2020;10(1):24-9

GİRİŞ

Adölesan tanımı çocukluktan erişkinliğe geçişi tanımlamakta ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) adölesanlığın 10-19 yaşları arasında olduğunu belirtmektedir (1). Tüm dünya ülkelerinde fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan olgunluğa ulaşmamış genç kadınlarda meydana gelen gebelikler halk sağlığı açısından önemli bir sorun olmaktadır. Bu dönemdeki gebelikler, hem anne hem de bebek sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Yıllar boyu adölesan gebeliği yüksek riskli gebelik olarak kabul edilmiştir. Günümüzde adölesan gebelikleri insidansının, azalma eğiliminde olmasına rağmen; adölesan gebeliklerin oluşmasına neden olan olumsuz psikososyal çevre, düşük sosyoekonomik sınıftan gelmek, biyolojik olgunluğa erişememiş olma, yetersiz beslenme, stres ve antenatal bakım hizmetinden yararlanamama gibi etkenlerin neden olduğu, olumsuz gebelik sonuçları ile önemini korumaktadır.

Adölesan kadınların en önemli ölüm nedeni gebelik ve gebelik ile ilgili sorunlardır. DSÖ; 15-19 yaş grubu adölesanların ölüm nedenleri arasında ilk sırada gebelik komplikasyonları olduğunu bildirmektedir (1). Prematürite ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler adölesan gebeliklerindeki ana problemlerdir. Adölesan gebeliklerde en sık görülen komplikasyonlar; kanama, preeklampsi, idrar yolları enfeksiyonu, erken doğum, prematür doğum, sefalopelvik uyumsuzluk, fetal distres, fetal anomali, prezentasyon anomalisidir (2,3). Adölesanların, düşük doğum ağırlığı ve infant ölümü gibi olumsuz gebelik sonuçları açısından taşıdıkları risklerin artmış olduğu bildirilmiştir (4). Gebelik öncesi düşük tartı, az kilo alma, kötü sosyoekonomik koşullar, sigara kullanımı, anemi, ilk gebelik ve yetersiz prenatal bakım gibi yüksek risk faktörlerinin hepsi adölesanlarda çok daha sık görülür (5,6).

Adölesan gebeliklerin olumsuz sonuçları birçok çalışmada kanıtlanmış olmakla birlikte (7,8), bazı karşıt çalışmalar da mevcuttur (9,10). Çalışmamızda; adölesan gebeliklerdeki maternal ve fetal sonuçları değerlendirerek adölesan gebeliklerin komplikasyonlarını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu çalışmada Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.06.2009-01.06.2014 tarihleri arasında doğum yapan 20 hafta üzerindeki, canlı, tekil doğum yapan gebelerden kayıtları tam olan hastalar alınmıştır. Hastaların dosya ve doğum verileri retrospektif olarak incelenmiş ve bu kayıtlardan hastanemizde doğum yapmış hastaların demografik özellikleri (yaş, akrabalık, eşyle resmi nikahlı olma durumu, antenatal takip, madde kullanımı (alkol, uyuşturucu ve sigara), önceki gebelik öyküsü (gravida, parite), doğum şekilleri (normal doğum, operatif doğum, sezaryen), obstetrik sonuçlar (doğumdaki gestasyonel yaş, doğumdaki hemoglobinin değeri, doğum kilosu, yenidoğan 1. ve 5. dakika APGAR skorları) ve obstetrik komplikasyonlara (prematüre doğum, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği [IUGG], oligohidramniyoz, fetal distres, gestasyonel diyabet, makrozomi, plasental anomali, konjenital anomali, kolestaz) ait sonuçlar çıkarılmıştır. Adölesan ve erişkin grup verileri karşılaştırılmıştır.

Hastaların gebelik yaşları son adet tarihlerine göre belirlenmiştir. Son adet tarihinin bilinmediği durumlarda birinci trimester ultrasonografi bulgularına göre hastaların gebelik yaşı hesaplanmıştır. Antenatal takipler değerlendirilirken; gebelik takiplerini hastanemizde gerçekleştirip, tarama testlerini yaptırmış hastalar antenatal takibi olan hastalar olarak kaydedilmiştir. Fetal distres; doğumu fetal distres tanısı olarak doğum indüksiyonuyla veya fetal distres endikasyonu ile sezaryen ile sonlandırılan hastalar için pozitif kabul edilmiştir. Plasental anomali olarak plasenta previa ve plasenta akreata taranmıştır. Çalışmaya 20 haftadan düşük gestasyon haftası, ölü doğum, çoğul gebelikler, kronik hastalığı olan gebeler dahil edilmemiştir.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), alt ve üst sınırları, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca (alt sınırı - üst sınırı), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul

edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Araştırmanın yapılacağı Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nden gerekli izinlerle birlikte TCSB Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Tepecik EAH Eğitim Planlama Kurulu'ndan 18.9.2014 tarihinde 29 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.06.2009-01.06.2014 tarihleri arasında doğum yapan gebelerden belirlenen kriterlere göre seçilen 602 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. 282 tanesi adölesan yaştadır. Hastaların sosyodemografik bilgilerinde resmi nikah oranı adölesan grupta daha düşük, akraba evliliği ise

daha yüksek olarak saptanmıştır. Gebeliklerinde alkol ve uyuşturucu madde kullanımı saptanmamış, çalışma ve kontrol grubunun benzer oranlarda sigara kullandığı tespit edilmiştir (sırasıyla; %2,5, %3,4).

Hastaların antenatal takip oranı, gebelik haftası, bebek doğum ağırlığı, yenidoğan APGAR 1. ve 5. dk skorları, hemoglobin değeri, sezaryen oranı, gestasyonel diyabet ve makrozomik bebek oranı adölesan gebelerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 1, Tablo 2). IUGG, preterm doğum, fetal distress ve preeklampside ise adölesan gebelerde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Fetal ve maternal komplikasyonlardan; amniyotik sıvı indeks bozukluğu, plasental anomali, konjenital anomalili bebek ve kolestaz oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo.1. Maternal Özellikler, Bebek Doğum Ağırlığı ve APGAR Skorları Dağılımı

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Yaş	16,4 ± 0,9	17 12 - 17	26,1 ± 4,8	27 20 - 35	0,000
Gravida	1,2 ± 0,4	1 1 - 3	2,3 ± 1,6	2 1 - 4	0,000
Parite	0,1 ± 0,3	0 0 - 1	1,1 ± 1,3	1 0 - 3	0,000
Gebelik Haftası	37,9 ± 2,4	38 27 - 42	38,4 ± 2,4	39 26 - 42	0,001
Bebek Ağırlığı (Gr)	3053 ± 543	3045 800 - 4420	3160 ± 623	3250 500 - 4600	0,001
APGAR 1.DK	7,0 ± 0,9	7 1 - 8	7,3 ± 0,7	8 3 - 8	0,000
APGAR 5.DK	7,9 ± 0,6	8 3 - 9	8,0 ± 0,4	8 4 - 9	0,000

Mann-whitney u test

Tablo.2. Maternal Demografik Özellikler Obstetrik komplikasyonlar

		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Resmi Nikah	Yok	255	90,4%	3	0,9%	0,000
	Var	27	9,6%	317	99,1%	
Akrabalık	Yok	260	92,2%	307	95,9%	0,080
	II. Derece	2	0,7%	3	0,9%	
	III. Derece	20	7,1%	10	3,1%	
Antenatal Takip	Yok	198	70,2%	46	14,4%	0,000
	Var	84	29,8%	274	85,6%	
Madde Kullanımı	Yok	275	97,5%	309	96,6%	0,492
	Var	7	2,5%	11	3,4%	
Doğum Şekli	NSD	181	64,2%	142	44,3%	0,000
	C/S	101	35,8%	178	55,7%	
Preterm Doğum	Yok	227	80,5%	285	89,1%	0,003
	Var	55	19,5%	35	10,9%	
Polihidramniöz	Yok	276	97,9%	307	95,9%	0,175
	Var	6	2,1%	13	4,1%	
Oligohidramniöz	Yok	242	85,8%	277	86,6%	0,791
	Var	40	14,2%	43	13,4%	
IUGR	Yok	253	89,7%	304	95,0%	0,014
	Var	29	10,3%	16	5,0%	
Gestasyonel DM	Yok	276	97,9%	292	91,3%	0,000
	Var	6	2,1%	28	8,8%	
Kolestaz	Yok	280	99,3%	317	99,1%	0,136
	Var	2	0,7%	7	2,2%	
Makrozomi	Yok	272	96,5%	294	91,9%	0,018
	Var	10	3,5%	26	8,1%	
Plasental Anomali	Yok	282	100%	317	99,1%	0,252
	Var	0	0,0%	3	0,9%	
Fetal Distress	Yok	207	73,4%	261	81,6%	0,016
	Var	75	26,6%	59	18,4%	
Preeklampsi	Yok	261	92,6%	311	97,2%	0,012
	Hafif	11	3,9%	2	0,6%	
	Ağır	10	3,5%	7	2,2%	
Konjenital Anomali	Yok	282	100%	317	99,1%	0,252
	Var	0	0,0%	3	0,9%	

Ki-kare test

TARTIŞMA

Dünya'da sosyoekonomik ve kültürel farklılıklara bağlı olarak adölesan gebeliklerin görülme sıklığı % 3,2 - % 42 arasında değişmektedir (11). Ülkemizde ise bu oran % 6 civarındadır (9). Adölesan gebeliklerin fetal ve maternal kötü sonuçlar ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda gözlemlenen hemoglobinin değeri, bebek doğum ağırlığı, gebelik haftası ve yenidoğan APGAR 1. ve 5. dakika skorlarındaki düşük değerler diğer çalışmalarla benzer olarak adölesan gebeliğin istenmeyen sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (12,13,14,15)

Preterm doğumu inceleyen ileri maternal yaş grubu içermeyen çalışmalarda diğer çalışmalara benzer olarak adölesan gebelerde preterm doğum yüksek olarak

saptanmıştır. Risk spesifik yaş gruplarında da değişkenlik göstermektedir; örneğin Brezilya'da 31.200 adölesan gebe ile gerçekleştirilen bir çalışmada da en yüksek risk 15 yaş ve altı gebelerde izlenmiştir (16). Adölesan gebeliğin insidansının en sık olduğu yerlerden biri olan Sahara Afrika'sında yapılan araştırmada ise prematüre doğum prevalansı adölesanlarda %44 ve yetişkinlerde ise %21 olarak izlenmiş olup anlamlı olarak fark saptanmıştır (17).

Adölesan gebeliklerde sıklıkla akut fetal distress ve malprezentasyonun, yetişkin annelerde ise sıklıkla eski sezaryen nedeniyle sezaryen doğum yaptığını gözlemleyen çalışmalar mevcuttur (18). Çalışmamız adölesan hastaların sezaryen doğum oranının, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu

göstermektedir. Fakat adölesanlardaki saptanan rölatif düşük sezaryen oranı (35.8%), normal sayılan sezaryen oranlarına göre yüksek olarak değerlendirilmelidir. Kliniğimizdeki birçok hastanın sosyoekonomik düzeyinin düşük, eğitim olanakları kısıtlı, antenatal bakıma az başvuran bireylerden oluşması ve birçok hastanın yüksek obstetrik risk taşıması nedeniyle hastanemize sevk edilmesi; adölesanlardaki yüksek sezaryen oranlarını açıklayabilir. Yapılan bazı araştırmalarda çalışmamızla uygun veriler gözlenirken (19,20), farklı olarak adölesanlarda daha yüksek sezaryen oranları saptayan çalışmalar da mevcuttur (4,8). Gözlelediğimiz adölesan gebelerdeki IUGG (10,3%) ve fetal distress (26,6%) oranları beklenen şekilde kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Bu bulgular diğer çalışmalar ile uyumludur (21). Preeklampsi adölesan gebelerde sık izlenen bir problemdir ve adölesanlarda preeklampsinin daha sık görülmesinin immatür immün sistem ve koryonik villusları bloke eden antikorların azlığı ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (22). DSÖ'nün 2013 raporunda; preeklampsi, eklampsi ve ayrıca puerperal endometrit ve sistematik enfeksiyonların da genç annelerde yetişkinlere oranla daha yüksek saptandığı görülmüştür (23). Çalışmamızın sonuçları mevcut literatürü destekler niteliktedir. Fakat ileri maternal yaş grubunda preeklampsi'nin (%16,5) yüksek bulunduğu çalışmalar da bulunmaktadır (24). Kararlı ve ark. hem adölesan grubun hem de ileri maternal yaş grubunda preeklampsi insidansının arttığını saptamışlardır (13). Adölesan gebelerde preeklampsi konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Amniyotik sıvı indeks bozuklukları ve plasental anomali konusunda yapılan gebelik araştırmalarında çalışmamızla uygun olarak adölesanlarda anlamlı farklılık saptanamamıştır (25,26). Adölesan gebeliklerde konjenital anomali sayılarında farklı araştırmalarda yüksek sonuçlar elde edilirken (27), bizim çalışmamızda ve Iacobelli ve ark. çalışmasında ise anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (28). Adölesan ve erişkin gebelik sonuçlarında kolestazın karşılaştırıldığı yeterli çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda kolestaz açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Antenatal takip oranları düşük saptanan adölesan gebelerde; takiplerin detaylı yapılmamış olması, kliniğimizde izlenen hastaların düşük sosyoekonomik düzeylerinin olması da yaştan bağımsız olarak kötü maternal ve fetal sonuçlara neden olmuş olabilir. Daha geniş adölesan gebe grupları ile yapılacak prospektif çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda adölesan gebeler; preterm doğum, IUGG, preeklampsi, anemi, fetal distress, düşük APGAR skoru ve düşük doğum ağırlığı açısından riskli olarak saptanmış; fakat amniyotik sıvı indeks bozukluğu, plasental anomali, konjenital anomalili bebek ve kolestaz oranlarında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Ayrıca adölesan gebelerin antenatal takiplerinin daha az olduğu belirlenmiştir. Sağlık çalışanları, adölesan gebeliklerin önlenmesi ve riskleri, saptanması durumunda sık antenatal takibi açısından dikkatli olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for Women's Children's and Adolescents' Health (2016-2030) Monitoring Report, Current Status and Strategic Priorities, Geneva: World Health Organization; 2018
2. Meydanlı MM, Çalışkan E, Ecemiş T, Arlier S, Dölen Ş, Haberal A. Adölesanlarda Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. T Klin Jineköl Obst, 2000; 10: 98-103.
3. Malabarey OT, Balayla J, Klam SL, et al. Pregnancies in young adolescent mothers: A population-based study on 37 million births. JPediatrAdolescGynecol (2012); 25:98
4. Ganchimeg T, Mori R, Ota E et al. Maternal and perinatal outcomes among nulliparous adolescents in low- and middle-income countries: a multi-country study. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization. BJOG.2014 Mar;121 Suppl 1:40-8
5. Chahande MS, Jadhao AR, Wadhva SK, Ughade S. Study Of Some Epidemiological Factors In Teenage Pregnancy - Hospital Based Case Comparison Study. Indian J Community Med. 2002;27:3
6. WHO 2014 Publication World Health Statistics. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2014.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye
8. Malabarey OT, Balayla J, Abenheim HA. The effect of pelvic size on cesarean delivery rates: using adolescent maternal age as an unbiased proxy for pelvic size. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012 Jun;25(3):190-4

9. Ekwo EE, Moawad A. Maternal age and preterm births in a black population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14:145.
10. Reichman NE, Pagnini DL. Maternal age and birth outcomes: data from New Jersey. *Fam Plann Perspect* 1997; 29:268.
11. Keskinöğlü P, Bilgiç N, Pıçakçiefie M ve ark. Perinatal Outcomes and Risk Factors of Turkish Adolescent Mothers, *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 19-24.
12. Imir G, Çetin M et al Perinatal Outcomes of Adolescent Pregnancies at a University Hospital in Turkey *J Turkish-German Gynecol Assoc. Vol 9 (2); 2008*
13. Karabulut A, Ozkan S, Bozkurt Aİ, et al. Perinatal outcomes and risk factors in adolescent and advanced age pregnancies: Comparison with normal reproductive age women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology, May 2013; 33: 346–350*
14. Bildircin FD, Kurtoglu E, Kokcu A, Comparison of perinatal outcome between adolescent and adult pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med, 2014; 27(8): 829–832*
15. Edirne T, Can M, Kulusari A et al. Trends, characteristics, and outcomes of adolescent pregnancy in eastern Turkey. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 110 (2010) 105–108
16. João Guilherme Bezerra Alves, Rosangela Meira Rodrigues Cisneiros, Luciana Paula Fernandes Dutra and Renato Américo Pinto Alves et al. Perinatal characteristics among early (10–14 years old) and late (15–19 years old) pregnant Adolescents. *BMC Research Notes* 2012, 5:531
17. Ramaiya A, Kiss L et Al . A systematic review of risk factors for neonatal mortality in Adolescent Mother's in Sub Saharan Africa. *BMC Research Notes* 2014, 7:750
18. Ozer E, Yildirim A, Nacar MC, Enginyurt Ö et al. Underage mothers in Turkey. *Med Sci Monit, 2014; 20: 582-586*
19. Debras E, Revaux A, Bricou A. Obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancies: A cohort study in a hospital in Seine-Saint-Denis France. *Gyne' cologie Obste' trique & Fertilité' 42 (2014) 579–584*
20. Guimarães AM, Bettiol H, Souza L. Is adolescent pregnancy a risk factor for low birth weight? *Rev Saúde Pública* 2013;47(1):11-9
21. Chun-Che Huang, Yung-Chieh Lin, Yu-Tung Huang, Kuang-Hua Huang. Comparison of medical issues in antenatal and perinatal in early youth, adolescent, and young adult mothers in Taiwan: a 10-year nationwide study, *BMC Pregnancy Childbirth.2014; 14: 260*
22. Canbaz S, Sunter AT, Cetinoglu CE, Peksen Y. Obstetric outcomes of adolescent pregnancies in Turkey. *Adv Ther* 2005; 22:636-41.
23. WHO 2013 Publication World Health Statistics. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2013.
24. Topcuoğlu S, Ergin S, Arman D et al. Is Adolescent or Advanced Maternal Age Risky for Newborn?: Retrospective Results of a Single Center, *Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 2014;45:131-35*
25. Liran D, Vardi IS, Sergienko R & Sheiner E. Adverse perinatal outcome in teenage pregnancies: is it all due to lack of prenatal care and ethnicity. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2013; 26(5): 469–472*
26. Duvan C ve ark. Adolescent Pregnancies: Maternal and Fetal Outcomes *The New Journal of Medicine* 2010;27: 113-116
27. Chen XK, Wen SW, Fleming N, Yang Q, Walker MC. Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable? *Hum Reprod* 2007;22:1730-5.
28. Iacobelli S, Robillard P, Gouyon JB, et al. Longitudinal health outcome and wellbeing of mother–infant pairs after adolescent pregnancy in Reunion Island, Indian Ocean. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 125 (2014) 44–48.

GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE BİR ÇOCUK HASTANESİNDE HEPATİT-A SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Hepatitis A Seroprevalence in A Children's Hospital Located in Southeastern Anatolia

Reyhan YİŞ¹(0000-0001-5774-0315), Süleyman DEĞİRMENCİ²(0000-0001-6072-9416)

ÖZET

Amaç: Hepatit A virüsü (HAV) tüm dünyada yaygın olup, fekal oral yolla bulaşan enfeksiyon hastalığına neden olmaktadır. Aşı ile önenebilen akut hepatit A enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışma retrospektif olarak bir Çocuk Hastanesi'nde HAV enfeksiyonu seroprevalansını belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Bunun yanı sıra, "Genişletilmiş Ulusal Bağışıklama Programı" na hepatit A aşısı eklenmesinden önce, son bir yıldaki HAV seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma 01.01.2011- 31.12.2011 tarihleri arasında halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi nonspesifik şikayetler ile bir Çocuk Hastanesi acil servisi ve polikliniklerine başvuran 0-15 yaş arası çocuklarda gerçekleştirildi. Çalışmaya 5520 çocuğun verileri dahil edilmiştir. Kemilüminesans yöntemiyle 0-6 yaş grubundaki 3208 ve 7-15 yaş grubundaki 2312 çocuğun serum örneğinde Anti-HAV IgM ve Anti-HAV IgG testleri çalışılmıştır. Tüm sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 0-6 yaş grubu 3208 hastanın 857'sinde (%26,87) antiHAV IgM pozitifliği saptanmış, 1733'ünde (%54,03) virüs ile karşılaşmamıştır. Bu yaş grubunda seropozitiflik %19,25 (n:618) olarak belirlenmiştir. 7-15 yaş grubu 2312 hastanın 980'inde (%42,39)'inde antiHAV IgM pozitifken, 372'sinde (%16,08) virüs ile karşılaşmamıştır. Bu yaş grubunda seropozitiflik %41,52 (n:960) olarak saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları çocuk nüfusunun önemli bir kısmının HAV enfeksiyonuna duyarlı olduğunu göstermiştir. Çalışmamız, aşının etkinliğini değerlendiren çalışmalarda sıfır noktası oluşturacak verileri içermesi açısından önemlidir. Önenebilir bir hastalık olması açısından rutin aşılanmanın yapılması, hijyen şartlarının iyileştirilmesi ve bulaş yolları ile ilgili toplumun eğitilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: *Hepatit A virüsü; Çocuk; Seroepidemiolojik çalışmalar*

ABSTRACT

Objective: HAV which is common all over the world, is transmitted by fecal oral route. Acute hepatitis A infection, which can be prevented by vaccination is an important health problem in developing countries. This study retrospectively was designed to determine the seroprevalence of HAV infection in the a Children's Hospital. In addition, this study aimed to determine the seroprevalence of HAV within the last year before including hepatitis A vaccine to the "Extended National Immunization Program".

Material and Methods: The study was conducted in children aged between 0-15 years who presented to pediatric emergency department and clinics with nonspecific symptoms between 01.01.2011- 31.12.2011. Anti HAV IgM and IgG was studied in the serum sample of 3208 children aged between 0-6 years and 2312 children aged between 7-15 years by chemiluminescence method. All results were analysed retrospectively.

Results: 26.7% of 3208 children in 0-6 years age group had acute HAV infection and 54.03% were not exposed to virüs. 19.25% were seropositive. 42.39% of 2312 children in 7-15 years age group had acute HAV infection and 16.08% were not exposed to virüs. 41.52% were seropositive.

Conclusion: The results of the study showed that an important portion of child population is sensitive to HAV infection. Our study is important in order to include the data that will constitute the zero point in the studies evaluating the effectiveness of the vaccine. Routine vaccination, improving sanitation and education of society regarding transmission route are of great importance in terms of a preventable disease.

Key words: *Hepatitis A virus; child; Seroepidemiologic Studies*

** Çalışma 3-7 Kasım 2012 tarihinde Kuşadası Aydın, Pine Bay Otel'de gerçekleştirilen XXXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

¹SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

²Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Reyhan YİŞ, Uzm. Dr.
Süleyman DEĞİRMENCİ, Uzm. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Reyhan YİŞ
Saim Çıkrıkçı Cd. No:59,
Karabağlar, İzmir
Tel: 0232 2505050- 6133
e-mail:
reyhanyis@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 13.12.2018
Kabul tarihi/Accepted: 09.04.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.497023

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):30-5
Bozok Med J 2020;10(1):30-5

Giriş

Hepatovirüs cinsinin bir türü olan ve Picornaviridae ailesinde yer alan Hepatit A virüsü (HAV), zarfsız bir RNA virüsüdür. Virüsün epidemiyolojisi ve bulaşında, virüsün oldukça stabil olması önemli bir yer tutmaktadır. Virüs 60oC'ye kadar sıcaklıklara dirençli olup, tatlı ve tuzlu sularda aylarca enfektif kalabilmektedir. Bulaştırıcılık, semptomatik dönemden yaklaşık iki hafta önce başladığı için ve enfekte çocukların %90'ında enfeksiyon prodüktif fakat semptomsuz seyrettiği için virüs toplumda kolaylıkla yayılım göstermektedir (1,2). Özellikle gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde daha sık olmak üzere tüm dünyada görülen HAV'ın neden olduğu akut viral hepatit A (AVHA), aşı ile önlenebilen, sıklıkla kendi kendini sınırlayan, bildirimi zorunlu bir enfeksiyon hastalığıdır. HAV enfeksiyonu çocukluk çağında daha sık olmakla birlikte her yaşta ve her cinste görülmektedir. Her yıl dünyada yaklaşık olarak bir milyon yeni hepatit A vakası bildirilmekte, ancak gerçekte insidansın çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (3). Hastalığın bildiriminin tam yapılmaması, asemptomatik enfeksiyonun fazla görülmesi nedeniyle insidansın tam olarak saptanması mümkün görünmemektedir.

Dünyada görülme oranlarına göre HAV enfeksiyonları; yüksek, orta, düşük endemisite olmak üzere üç farklı endemisite paterni sergilemekte ve ülkemiz, orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır.

Çocukların % 90 kadarı, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda beş yaşına kadar hastalığı geçirmektedirler. Gelişmiş ülkelerde ise çocukların ancak % 10'u etkenle karşılaşmaktadırlar. Beş yaşın altında virüse maruz kalan çocukların %80-95'i hastalığı sessiz geçirirken, erişkinlerin %75-90'ı hastalığı semptomatik geçirmektedir. Semptomatik hastalık genellikle iki aydan daha kısa seyrederken, olguların %10- 15'inde ilk altı ayda hastalık persistans gösterebildiği gibi relapslara da neden olabilir (4). Enfeksiyon fulminan hepatitle nadiren sonuçlanabilse de bu durumda mortalite oranları %80'leri bulabilmektedir (5,6).

Erişkinlerde anti-HAV pozitiflik oranlarının yaşla paralel arttığı ve enfeksiyonun kazanılma yaşında bölgeler arasında bazı farklılıklar gözleendiği ülkemizde yapılan

çalışmalarda görülmektedir (7,8). Kalabalık ortamlarda yaşam ve hijyen koşullarının kötü olması, HAV enfeksiyonlarının büyük bir bölümünden sorumludur (9).

Hepatit A enfeksiyonunda viremi, geçiçi ve kısa süreli olup taşıyıcılık söz konusu değildir. Geçirilen enfeksiyon kronikleşmeyeip enfeksiyona karşı kalıcı bağışıklık oluşmaktadır. Hastalığın tanısında bağışıklığın göstergesi olan anti-HAV IgG ve akut enfeksiyon göstergesi olan anti-HAV IgM antikorları araştırılmaktadır (10).

HAV, enfekte kişilerin gaitası ile fazla miktarda atıldığı için enfeksiyon kişiden kişiye başlıca fekal-oral yol ve ev içi bulaş yolu ile geçer. Bunun yanında enfekte kişilerin gaitaları ile kontamine su ve gıdalar, özellikle toplu yaşanılan yerlerde HAV salgınlarına da yol açabilmektedir (11). Sosyoekonomik düzey düşüklüğü, kalabalık ortamlarda yaşama, anne-babanın eğitim düzeyi düşüklüğü, kırsal kesimde bulunma ve kötü hijyen koşullarına paralel olarak çocuklarda HAV prevalansı artmaktadır (7).

Çalışma "Genişletilmiş Ulusal Bağışıklama Programı'na" hepatit A aşısı eklenmesinden önce Güney Doğu Anadolu bölgesinde bir çocuk hastanesinde 0-15 yaş arası hasta grubunda HAV seroprevalansının belirlenmesi amacıyla planlandı. Gaziantep Çocuk Hastanesine bulantı, kusma, halsizlik gibi nonspesifik şikayetlerle başvuran çocuklarda HAV serolojik belirteçlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve sonucunda HAV seroprevalansının saptanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi nonspesifik şikayetler ile bir Çocuk Hastanesi acil servisi ve polikliniklerine başvuran hastalar dahil edildi. 01.01.2011- 31.12.2011 tarihleri arasında 0-6 yaş grubundaki 3208 ve 7-15 yaş grubundaki 2312 çocuğun serum örneğinde Anti-HAV IgM, ve Anti-HAV IgG testleri Abbott Architect 2000 cihazı (Abbott Laboratories, Illinois, USA) ile kemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır. Tüm hastaların Anti-HAV IgM ve Anti-HAV IgG test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, ülkemizde rutin HAV aşılama uygulaması başlatılmadan önceki dönem

verilerini kapsayan makaleler tartışılmıştır (≤ 2012). İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için tanımlayıcı-deskriptif istatistik yöntemi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde (%) değerlerle ifade edilmiştir. Her iki dönem için 0-6 yaş ve 7-15 yaş grupları ile akut enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon ve enfeksiyonla karşılaşmamış olanların prevalansları arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek amacıyla χ^2 testi kullanılmış, $p < 0.01$ bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 0-6 yaş grubu 3208 hastanın 857'sinde (%26,87) anti-HAV IgM pozitif olarak saptanmış ve akut HAV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Çocukların 1733'ü (%54,03) virüs ile karşılaşmamış, 618 hastada (%19,25) seropozitiflik saptanmıştır. Bunun yanında 7-15 yaş grubu 2312 hastanın 980'inde (%42,39)'inde anti HAV IgM pozitifliği ile akut HAV enfeksiyonu belirlenmiştir. 372 çocuk (%16,08) virüs ile karşılaşmamış olup seropozitiflik %41,52 (n:960) olarak saptanmıştır. Sonuçlar Tablo I 'de görülmektedir. Her iki yaş grubu için (0-6 yaş ve 7-15 yaş) akut enfeksiyon, geçirilmiş enfeksiyon ve enfeksiyonla karşılaşmamış olma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

TARTIŞMA

Akut viral hepatitler (AVH) dünyada yaygın olarak görülen ve toplum sağlığı açısından önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Viral hepatitler, çocukluk çağında gözlenen akut hepatitlerin en sık görülen nedeni olup, etken olarak HAV'ın saptandığı AVHA tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. A hepatiti için endemisite düzeyi bir çok orta doğu ülkesinde, Güney-Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Latin Amerika'da orta-yüksek olarak bildirilmiştir. HAV enfeksiyonunun ülkemizdeki endemisite düzeyi orta düzey olarak rapor edilmiştir (12-15).

Ülkelerin sosyoekonomik ve coğrafi özelliklerine göre HAV enfeksiyon prevalansı, değişiklikler göstermektedir. Bunun yanında aynı ülkedenin coğrafi bölgeleri arasında da kentleşme ve hijyenik koşullara bağlı olarak farklılıklar görülebilmektedir. Seropozitiflik oranı ülkemizde Doğu ve Güneydoğu Anadolu

Bölgeleri'ndeki şehirlerde, Türkiye ortalamasının üzerinde olarak bildirilmektedir (16-18).

Çocuklarda yetişkinlere göre hijyen bilinci yetersiz olduğu için aile içi bulaş daha sıklıkla görülmektedir. Genellikle çok yakın temaslara sınırlı olmak üzere kişiden kişiye geçiş çok nadir olarak gözlenebilmektedir. Seroprevalansın yaşla arttığı ülkemizde yapılan çalışmalar ile bildirilmektedir. Semptomatik HAV enfeksiyonu tablosunun sıklığı da yaşla birlikte artmakta olup, asemptomatik enfeksiyon oranı özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksektir. Sarılık çocuklarda %30 oranında gözlenmekte iken, bu oran adölesanlarda %70 olarak bildirilmiştir (19).

Akut HAV enfeksiyonu için anlamlı cinsiyet farkı bildirilmemesine karşın, bazı çalışmalar ile benzer şekilde çalışmamızda erkek: kız oranı 1,25 (687/550) olarak saptanmış, cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (20,21). HAV enfeksiyonu için cinsiyetler arası bölgesel farklılıklar gözlenebilmekte olup, Irak, İran, Sudi Arabistan ve Mısır gibi ülkelerde kızlarda ılımlı olarak daha sık saptanmasının nedeninin, enfekte çiğ gıdalar ile daha sık temas olduğu düşünülmüştür (22). Ülkemizde ise erkek cinsiyetteki ılımlı sıklık, özellikle ülkemiz koşullarında erkek çocukların enfeksiyon bulaşı açısından daha fazla riskli davranışlarda bulunmaları şeklinde yorumlanabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki oranlara benzer olarak ülkemizdeki HAV seroprevalansı; çeşitli çalışmalarda 0-10 yaş arasında %40'ın altında iken, 15 yaşından büyüklerde %90'ın üzerinde olarak bildirilmektedir (19,23). Çalışmamızda seropozitiflik oranları 0-6 yaş grubunda %19,25 ve 7-15 yaş grubunda %41,52 olarak saptanmıştır (Tablo I). Oran, okul öncesi seropozitifliğin çalışmamızda yüksek olduğunu göstermektedir. HAV enfeksiyonu açısından değerlendirildiğinde gelişmekte olan ülkelerde, sağlıklı bir şekilde organize edilmemiş kanalizasyon sistemleri ve su kaynaklarının uygunsuz kullanımı, bu yolla bulaşı ön plana çıkarmaktadır. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının azalması, bu ülkelerde temiz su temini, el hijyeninin uygun şekilde yapılması ve insan atıklarının sağlıklı şekilde yok edilmesi ile açıklanabilir (10). 7-11 yaşlarında ilköğretim öğrencilerinin alındığı, ülkemizde yapılan bir çalışmada, 1990 yılında anti-HAV IgG pozitiflik oranı %83,8 olarak saptanmış, aynı oran

on yıl sonra ve %43,7 öğrencide pozitif bulunmuştur. Çalışmada anti-HAV IgG pozitifliğindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu durum yıllar içinde hijyen koşullarında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (24).

Türkiye için HAV seroprevalansının çocukluk yaş grubunda %35–80 arasında değiştiği görülmektedir. Seroprevalans Malatya’ da 0–6 yaş arasındaki çocuklarda %35, şanlıurfa’da 0–4 yaş grubunda %78, Erzurum’da 3–14 yaşları arasındaki çocuklarda %68,3, Elazığ’da 7–14 yaş grubu çocuklarda %79 olarak saptanmıştır (25-28). İstanbul’da iki farklı çalışmada 15 yaş altındaki çocuklar değerlendirilmiş, seroprevalans oranları %35.5 ve %52.6 olarak bulunmuştur (29-30). Ülkemizden yapılan farklı çalışmalarda elde edilen seroprevalans sonuçları Tablo II’de görülmektedir (24-38). Verilerimize göre 0-6 yaş grubunda seroprevalans %19,25, 7-15 yaş grubunda %41,52 olarak saptanmıştır (TabloI).

HAV enfeksiyonundan korunmada aşılama en etkili yöntemlerden biridir. Geçmişte seçilmiş gruplara virüs ile temas sonrası immün serum globülini (ISG)’nin yapılması önerilmiş, ancak inaktif aşılar ile aktif immünizasyon, yıllar içinde HAV enfeksiyonu riski taşıyan bireyler için ISG’nin yerini almıştır. Pasif immünizasyonun günümüzde sadece bağışıklığı baskılanmış, kırk yaşın üzerinde, altta yatan başka hastalıkları olan kişilere aşı ile birlikte yapılması önerilmektedir (1,8).

Türkiye’de 2012 yılında “Genişletilmiş Ulusal Bağışıklama Programı” kapsamında HAV aşısı ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Yetiştirme yurtları, cezaevi, huzurevi, çocuk yuvaları gibi özellik gösteren toplu yaşam alanlarında HAV enfeksiyonu, fekal-oral bulaş riski nedeniyle tehlike oluşturmaktadır (11).

Toplu yaşamın olduğu bu tür yerlerde özellikle çocukların düzenli olarak taranması ve ülkemizde rutin aşılama programına alınmış olan HAV aşısının düzenli olarak uygulanıp uygulanmadığının takip edilmesi büyük önem taşımaktadır. HAV aşısının devamlılığının sağlanması, özellikle aile içi bulaşın ve toplu yaşamın olduğu kurumlarda çocuklar arası bulaşın önlenmesi açısından çok büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda

0-6 yaş grubu hastalardan %26,87’inde ve 7-15 yaş grubu hastalardan %42,5’inde akut HAV enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir (TabloI). 0-6 yaş grubunda seropozitiflik oranı %46,12 iken aynı oran 7-15 yaş grubu için %83,91 olarak bulunmuştur (TabloI). Bu veriler işığında okul öncesi yaş grubunda akut HAV enfeksiyonunun ve seropozitiflik oranının bu kadar yüksek oranda saptanması aile içi bulaşın ön sıralarda yer aldığını, toplu yerde yaşamanın ve kötü hijyen koşullarının en önemli hazırlayıcı faktörler olduğunu düşündürmektedir. Hepatit A için endemisite düzeyi yüksek ülkelerde büyük ölçekli aşı programlarının uygulanması Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilmemektedir. Ancak erişkin nüfusun büyük oranda HAV enfeksiyonuna duyarlı olduğu, düşük ve bizim ülkemizin dahil olduğu orta endemisite gösteren ülkelerde, eğitim ve hijyen koşullarında iyileştirmeye ek olarak aşılama programlarının planlanması önerilmektedir. Buna göre ulusal aşılama programında HAV aşısının rutin uygulamaya alınması ve okul öncesi popülasyona uygulanmasının yanında, özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde alt yapı eksikliklerinin tamamlanarak, uygun su kaynaklarının kullanımının sağlanması HAV enfeksiyonunun engellenmesi açısından büyük yarar sağlayacaktır.

Sonuç olarak geçmiş veriler işığında çalışma, rutin aşılama öncesi durumu ortaya koymaktadır. Bu amaçla aşılama başlamadan önceki dönem verilerini kapsayan makaleler kaynak olarak kullanılmıştır. Çalışmamız aşılamanın rutin olarak uygulanmaya başlanması sonrasında aşı etkinliğinin değerlendirileceği çalışmalarda sıfır noktasını oluşturacak verilerin yer alması ve ülkemiz epidemiyolojik verilerinin oluşturulması açısından önem taşımaktadır. HAV enfeksiyonu hastaneye yatış, yüksek maliyet ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle ülkemiz koşullarında yaygın görülen önemli bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilebilir. Önlenebilir bir hastalık olması açısından rutin aşılamanın yapılması, hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve bulaş yolları ile ilgili olarak insanların bilgilendirilmesiyle akut HAV enfeksiyonu görüme oranının önemli derecede azaltılabileceği ve rutin aşılamanın sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

Tablo I: HAV serolojik göstergeleri

	Akut enfeksiyon	Geçirilmiş enfeksiyon (Seroprevalans)	Enfeksiyon ile karşılaşmamış	Toplam
0-6 yaş grubu	857 [%26,87]	618 [%19,25]	1733 [%54,03]	3208
7-15 yaş grubu	980 [%42,39]	960 [%41,52]	372 [%16,08]	2312
Toplam	1837 [%33,28]	1578 [%28,59]	2105 [%38,13]	5520

Tablo II: Ülkemizde çocuk yaş grubunda yapılan farklı çalışmalarda elde edilen HAV seroprevalansı

Çalışma [yıl]	Yaş grubu	HAV seroprevalansı
Taşyaran ve arkadaşları [27] 1994, Erzurum	3–14 yaş	%68,3
Ceylan ve arkadaşları [29] 1997, İstanbul	0- 15 yaş	%35,5
Sönmez ve arkadaşları [25] 2000, Malatya	0–6 yaş	%35
Aslan ve arkadaşları [26] 2001, şanlıurfa	0–4 yaş	%78
Bozdayı ve arkadaşları [24] 2001, Ankara	7-11 yaş	1990: %83,8
		2000: %43,7
Akbulut ve arkadaşları [28] 2001, Elazığ	7–14 yaş	%79
Sidal ve arkadaşları [31] 2001, Antalya	0-5 yaş	%19,9
	6-12 yaş	%43,9
Çolak ve arkadaşları [32] 2002, Antalya	0-6 yaş	%15,1
	7-15 yaş	%49,6
Papatya ve arkadaşları [30] 2004, İstanbul	0-15 yaş	%52,6
Atabek ve arkadaşları [33] 2004, Konya	0-6 yaş	%25,8
Sencan ve arkadaşları [34] 2004, Düzce	0-6 yaş	%44,4
Arabacı ve arkadaşları [35] 2009, Çanakkale	0-6 yaş	%49,3
Işıklar ve arkadaşları [36] 2010, Ankara	1-4 yaş	%27,1
	5-9 yaş	%47,7
Topal ve arkadaşları [37] 2011, İstanbul	1-6 yaş	% 9,4
Aşçı ve arkadaşları [38] 2014, Afyonkara- hisar	0-6 yaş	% 53,62
Çalışmamız 2011	0-6 yaş	%19,25
	7-15 yaş	%41,52

KAYNAKLAR

1. Anderson DA. Hepatitis A and E viruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. zbakkaloğlu B, çeviri editörü. Klinik Mikrobiyoloji. 9th ed. Washington: ASM Press; 2009. p.1424-36.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Hepatitis viruses. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, eds. Ergon C, Abacioğlu H, çeviri editrleri. Tıbbi Mikrobiyoloji. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p.645-59.

3. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. Wkly Epidemiol Rec. 2012; 87: 261–276
4. Nothdurft DH. Hepatitis A vaccines. Expert rev vaccines. 2008; 7:535-545.
5. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. Clin Microbiol Rev. 2006; 19:63-79.
6. Cao J, Wang Y, Song H, Meng Q, Sheng L, et al. Hepatitis A out-breaks in China during 2006: application of molecular epidemiology.

Hepatol Int. 2009; 3:356-63.

7. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Balık İ, Tekeli E, editörler. Viral Hepatit 2002. 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2002. p. 3-35.
8. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editörler. Viral Hepatit 2007. 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. p. 10-50.
9. Roy E, Haley N, Leclerc P, Cédras L, Bédard L, Allard R. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A among Montreal street youth. Can J Public Health 2002;93:52-3.
10. Badur S. Hepatit A, B ve D virüsler. Usta Çelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, editörler. Moleküler, Klinik ve Tanısal viroloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p.175-202.
11. Yiş R, Değirmenci S, Gaziantep Sosyal Hizmetler ve Çocuk Es-irgeme Kurumunda Bir Çocukta Ortaya Çıkan Akut Hepatit A Virüsü Enfeksiyonunu İzleyen Salgın Nedeniyle Viral Hepatit Serolojik Göstergelerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2013;33:110-5
12. Saberifirooz M. Prevention of hepatitis A infection. Hepatitis Monthly 2005;5:19-27.
13. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. Vaccine 2000; 18:S68-70.
14. Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. Vaccine 2000; 18:S65-7.
15. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. Turk J Pediatr. 2002;44: 204-10.
16. Altınkaynak S, Selimoğlu MA, Ertekin V, Kılıçaslan B. Epidemiological factors affecting hepatitis a seroprevalence in childhood in a developing country. Eurasian J Med. 2008; 40(1): 25–28.
17. Özen M, Yoloğlu S, Işık Y, Tekerekoğlu MS. Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda AntiHBs seropozitifliği. Türk Ped Arş. 2006;41:36-40.
18. Ceyhan M, Yıldırım I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. J Viral Hepat. 2008;15:69-72.
19. Turhan E, Çetin M. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı. Viral Hepat Derg. 2007;12:30-4.
20. Taşkesen M, Taş MA, Ecer S, Özel AK, Karabiberoğlu S. Akut Viral Hepatit A Olguların Klinik ve Laboratuar Bulgularının Değerlendirilmesi. Dicle Med J. 2008;35:155-8.
21. Çiçek AÇ, Özkasap S, Dereci S, şahin K, Gündoğdu DZU, Dilek AR ve ark. Rize ilinde çocuk hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. Viral Hepat Derg. 2012; 18: 102-6
22. Farajzadegan Z, Hoseini SG, Kelishadi R, Jamshidi F, Nokhodian Z, Noori R et al. Systematic review and meta-analysis on the age-specific seroprevalence of hepatitis A in Iran. J Res Med Sci. 2014; 19: 56-63.
23. Türker T, Alparslan Babayiğit M, Faruk Tekbaş Ö, Oğur R, Yaşar Avcı İ, Pahsa A et al. GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2002-2004 yılları arasında viral hepatit nedeni yatışların sıklığı ve

dağılımı. Gulhane Tıp Derg. 2006;48: 125-31.

24. Bozdayı G, Özden A, Dönderici Ö, Çetinkaya H. Ankara'da Bir İlkokulun Öğrencilerinde Son On Yıl İçerisinde Hepatit A Virus Seropozitifliğinde Saptanan Değişiklikler. Mikrobiyol Bült. 2001; 35:285-9.
25. Sönmez E, Kutlu O, Bayındır Y. 0–6 yaş grubunda hepatit A, B, C, D, E virus enfeksiyonlarının prevalansının saptanması. Viral Hep Derg. 2000;6:12-7.
26. Aslan G, Seyrek A, İşcan A, Sevinç E, Ulukanlıgil M, Bakır M. şanlıurfa'da hepatit A seroprevalansı. Viral Hep Derg. 2001;7: 49-53.
27. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit virusları seroprevalansı. Klimik,1994;7: 74-5.
28. Akbulut HH, Çelik İ, Güngör S, Aydınoğlu H, Doğan Y. Elazığ ili 7–14 yaş arası çocuklarda hepatit virüsleri seropozitiflikleri. Viral Hepat Derg. 2001;7: 44-8.
29. Ceylan T, Özgüneş N, Ceylan N, Üçışık AC. 0–15 yaş grubu çocuklarda hepatit A ve hepatit B seroprevalansı. Viral Hep Derg. 1997;3:115- 7
30. Papatya ED, Olgun T, Ekici M, Urgancı N, Özçelik G, Çakır D. 2–15 yaş arası çocuklarda hepatit A seroprevalansı. şişli Etfal Hast Tıp Bült. 2004;38:12-9.
31. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. Eur J Epidemiol. 2001;17: 141-4.
32. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gültekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung. 2002;49:93-7.
33. Atabek ME, Fındık D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV anti bodies in Konya, Turkey. Health Policy. 2004;67:265-9.
34. şencan I, şahin I, Kaya D, Öksüz S, Yıldırım M. Assess-ment of HAV and HEV seroprevalance in children living in post-earthquake camps from Duzce, Turkey. Eur J Epide-miol. 2004;19:461-5.
35. Arabacı F, Oldacay M. Çanakkale yöresinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı ve akut hepatitli olgu-larda hepatit A sıklığı. Çocuk Enf Derg. 2009;3:58-61
36. Işıklar FG, Uysal G, Arhan E, Kibar AE, Vidinlisan S, Oskovi H. Çocukluk çağında hepatit A seroprevalansının ve risk faktörlerinin belirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Pedi-atr. 2010;19:113-7.
37. Topal E, Hatipoğlu N, Turel O, Aydogmus C, Hatipoğlu H, Erkal S, et al. Seroprevalence of Hepatitis A and Hepatitis A vaccination rate in preschool age in Istanbul Ur-ban. J Pediatr Inf. 2011;5:12-5
38. Aşcı Z, Akgün S, Keşli R, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. Göztepe Tıp Derg. 2014;29:94-8

EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE CD24 VE CD44'ÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Immunohistochemical Comparison of Cd-24 And Cd-44 in Epithelial Ovarian Cancer And Prognostic Values

Nahit ATA¹(0000-0002-1161-0926), Muzaffer SANCI²(0000-0001-6209-0003), Mehmet KULHAN¹(0000-0002-5478-7510), Nur Gözde KULHAN¹(0000-0002-7463-9101), Can TÜRKLER¹(0000-0003-2716-0322), Tunay KİREMİTLİ¹(0000-0002-4531-827X), Sevil KİREMİTLİ³(0000-0002-2545-416X)

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada epitelyal over kanserlerinden rezeke edilen tümör spesmenlerinde, CD 44 ve CD 24'ün ekspresyonları analiz edilerek, bu ekspresyon ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi analiz edilmiştir. **Gereç Ve Yöntemler:** Bu çalışma, Kliniğimizin Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı'nda tedavi edilen primer over kanseri olan 31 hastayı içermektedir.

Bulgular: Anti-CD24 için incelenen 14 seröz karsinomlu spesimde; 6 örnekte şiddetli (+++) immünoreaktivite, 4 örnekte orta / şiddetli (++) immünoreaktivite, 2 numunede orta / şiddetli (++) immünoreaktivite, 2 örnekte hafif / orta (+ / +) immünoreaktivite gözlemlendi. Bu 14 hasta CD 44 için incelendiğinde; 3 örnekte (++) moderata immünoreaktivitesi, 2 örnekte + / ++ (hafif / orta) immünoreaktivite, 9 örnekte + (hafif) immünoreaktivite gözlemlendi.

Sonuç: CD44 immünoreaktivitesinin boyanma yoğunluğunun over epitelyal kanserlerinde sağkalım oranı ile ilişkili olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Her ne kadar CD 24 sağkalımı ile ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen, Over tümörlerde tanısal bir belirteç olarak kullanılabilirliği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Cd-24; Cd-44; İmmünohistokimya; Over Kanseri.

ABSTRACT

Objective: The present study evaluated the CD24 and the CD44 expression in resected tumor specimens of ovarian carcinoma and analyzed the correlation between this expression and the clinicopathological parameters.

Material Methods: The present study included 31 patients with primary ovarian cancer who were treated in the Department of Gynecologic Oncology of our Clinic

Results: 14 serous carcinomas examined for anti-CD24; severe (+++) immunoreactivity was observed in 6 samples, moderate / severe (++) immunoreactivity was observed in 4 samples, moderate (++) immunoreactivity was observed in 2 samples and mild / moderate (+ / ++) immunoreactivity was observed in 2 samples. When these 14 patients were examined for CD 44; (++) moderata immunoreactivity was observed in 3 samples, + / ++ (mild / moderate) immunoreactivity was observed in 2 samples and + (mild) immunoreactivity was observed in 9 samples.

Conclusion: It was determined that the staining intensity of CD44 immunoreactivity was related to the survival rate in ovarian epithelial cancers, but it was not statistically significant. Although the association with survival of CD 24 was not found to be statistically significant, it was thought that it could be used as a diagnostic marker in over-tumors.

Key words: CD24; CD44; Immunohistochemistry; Ovarian tumor

¹Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Obstetrik ve Jinekoloji AD., Erzincan, Türkiye

²Tepecik Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği, İzmir, Türkiye

³Erzincan University Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi

Nahit ATA, Asist.Prof.
Muzaffer SANCI, Assoc.Prof.
Mehmet KULHAN, Asist.Prof.
Nur Gözde KULHAN, MD
Can TÜRKLER, Asist.Prof.
Tunay KİREMİTLİ, Asist.Prof.
Sevil KİREMİTLİ, Asist.Prof.

İletişim:

Mehmet KULHAN
Menderes Mah. 127.Sok.
No: 7A D:7 Nar Konutları,
Demirkent/ Erzincan, TURKEY
Tel: +90 446 2122216
e-mail:
mehmet_kulhan@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 02.01.2019

Kabul tarihi/Accepted: 14.02.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.506851

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):36-42
Bozok Med J 2020;10(1):32-42

INTRODUCTION

Ovarian carcinom is about 3% of all cancers seen in women and it is the fifth most common cancer-related death in women after lung, breast, colorectal, and pancreatic cancer. Early diagnosis of this disease, the most lethal disease among gynecologic cancers, is difficult [1]. Molecular Markers are the most frequently searched topic in over the past decade in ovarian carcinom [2-5]. Nowadays, molecular markers which can show poor prognosis with high sensitivity and specificity are being investigated, but there are no markers that can stand out yet.

Cluster of differentiation (CD)24 is a small, heavily glyco-sylated, mucin-like cell surface protein (27 amino acids long) that binds to the membrane via a glycosyl-phosphatidylinositol anchor [6]. CD24 molecules are expressed in hematopoietic cells, such as B lymphocytes and neutrophils, and in certain epithelial cells, including ovarian epithelial cells [6,7]. It has been reported that CD24 is important in cell selection and maturation for specific cellular functions [8]. CD24 has also been reported to be a ligand for P-selectin, an adhesion receptor on activated endothelial cells and platelets [9,10], suggesting that the molecule functionally enhances the metastatic potential of cancer cells. CD24 has recently received attention in tumor biology research, as several studies have reported that the protein is broadly overexpressed in numerous types of cancer cell from the lung, breast, prostate, liver, kidney, pancreas and ovary, as well as in lymphomas [7,8].

CD44 is a homing cell adhesion molecule, a cell surface glycoprotein for hyaluronic acid. This marker is expressed on the surface of red blood cells and platelets and they have been known as lymphocytic homing receptors. CD44 plays an important role in adhesion to the extracellular matrix and matrix functions, such as degeneration, proliferation and cell survival [11-14]. The expression of CD44 in cancer cells has also been implicated in cell migration, invasion and metastasis [15,16]. Furthermore, CD44 has recently been recognized as a major marker for cancer stem cells (CSCs) in several types of cancer [16,17].

The present study evaluated the CD24 and the CD44 expression in resected tumor specimens of ovarian carcinom and analyzed the correlation between this expression and the clinicopathological parameters.

MATERIAL METHODS

The present study included 31 patients with primary ovarian cancer who were treated in the Department of Gynecologic Oncology of Izmir Ege Maternity and Women's Disease Training and Research Hospital between 2005 and 2008. The patients were diagnosed as serous carcinoma (14), endometrioid carcinoma (10), endometrioid + clear cell carcinoma (1), clear cell carcinoma (2), mucinous carcinoma (2), transitional epithelial carcinoma (1) and borderline serous tumor (1). Ovarian cancer tissue specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin and subsequently embedded in paraffin. The specimens were sectioned to a thickness of 5 µm, then de-paraffinized with xylene and rehydrated for further staining with hematoxylin-eosin (HE) (Surgipath, 01562E, 01602E, Peterborough, UK) or immunohistochemistry. Additional sections made from the same tissues were prepared for indirect immunohistochemical staining by avidin-biotin peroxidase method. Preparations to be coated by immunohistochemical method were incubated at 60 ° C for 1 night, after incubated 1 hour with xylene, the deparaphinization process was completed. The sections were passed through gradually decreasing alcohol series to bring the distillate into the water phase. The endogenous peroxidase activity in the rehydrated sections was blocked with 3% H₂O₂ and the antigen was retrieved by heat treatment for 30 min in 10 mmol/l citrate buffer. The sections were incubated for 10 min in 10% normal goat serum, then incubated overnight at 4°C with a primary rabbit polyclonal antibody against the CD24 and the CD44 antigens (1:100 dilutions). The avidin-biotin-peroxidase system was used as the second kit (Zymed). Sections were washed with PBS (Phosphate Buffer Solution) and streptavidin was applied for 30 minutes. The sections to which DAB (diaminobenzidine) was applied were stained with Mayer's hematoxylin and closed with the closing medium in order to immunoreactivity to become visible. One section test left for the cross control to test whether the immunoreactivity is specific

or not. Histochemical and immunohistochemical stained sections were evaluated semi-quantitatively for staining intensity under the Olympus BX40 light microscope. Staining intensity was determined as + (mild), ++ (moderate), +++ (severe), or ++++ (very severe). The obtained data were statistically evaluated with SPSS 15.0. A value of P <0.05 was considered statistically significant. Photographs of the sections were taken using Fuji 100 ASA photo film.

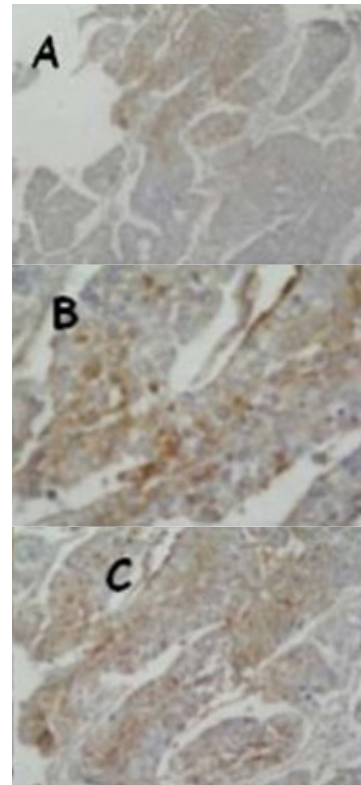
RESULTS

Demographic and Morphological Features are summarized in Table 1.

Table 1 : Demographic and Morphological Features

Age	
< 60	22
>60	9
Parity	
< 3	18
> 3	13
Histopathology	
Borderline	
Serous	1
Invaziv	
Serous	14
Endometrial	10
Müsinöz	2
Clear Cell	2
Variant type	1
Endometrioid + Clear cell.	1
FIGO	
I	11
II	5
III	15
IV	-
Grade	
I	4
II	7
III	20

In this study, 14 serous carcinomas examined for anti-CD24; severe (+++) immunoreactivity was observed in 6 samples, moderate / severe (++ / +++) immunoreactivity was observed in 4 samples, moderate (++)immunoreactivity was observed in 2 samples and mild / moderate (+ / ++) immunoreactivity was observed in 2 samples (Picture 1).



Picture 1 : (+++) CD 24 immunoreactivity with serous adenocarcinoma. X100 (A), X200 (B), and X400 (C).

When these 14 patients were examined for CD 44; (++) modereta immunoreactivity was observed in 3 samples, + / ++ (mild / moderate) immunoreactivity was observed in 2 samples and + (mild) immunoreactivity was observed in 9 samples.

Anti CD24 immunoreactivity was observed (+++) severe in 3 cases, moderate / severe (++ / +++) in 3 cases, mild/moderate (++) in 2 cases, and mild (+) in 2 cases with endometrioid carcinoma. When these 10 patients were examined for CD 44; (++) modereta

immunoreactivity was observed in 2 samples, mild / moderate (+ / ++) immunoreactivity was observed in 1 samples and mild (+) immunoreactivity was observed in 3 samples.

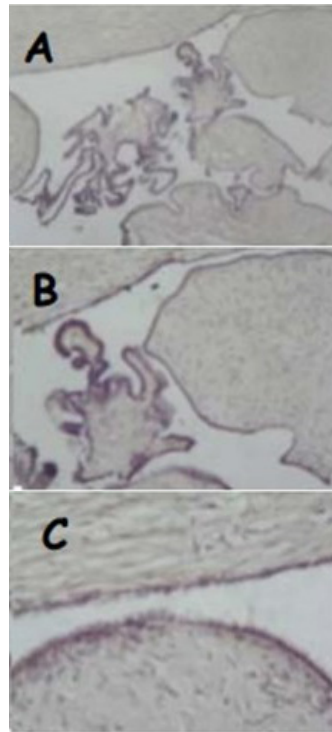
CD24 immunoreactivity of the endometrioid and clear cell carcinoma prepartate was observed as moderate / severe (++ / +++), whereas CD44 immunoreactivity was observed as mild / moderate (+ / ++).

CD24 immunoreactivity was found as severe (+++) in both patients with clear cell carcinoma, whereas CD44 immunoreactivity was observed in moderate (++) in one sample and mild (+) in other sample.

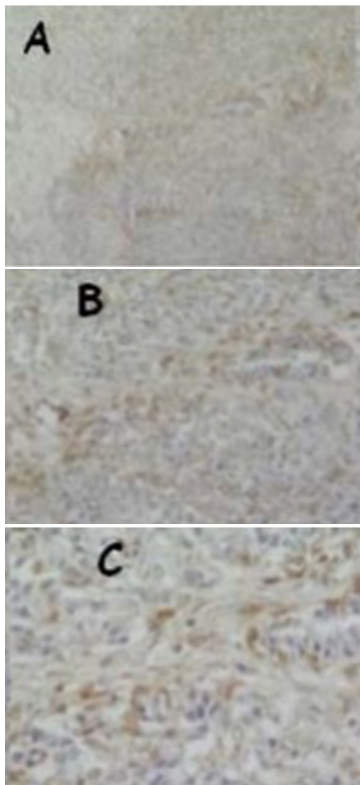
CD24 immunoreactivity in patients with mucinous carcinoma was observed as severe (+++) in one sample and moderate (++) in one sample, whereas CD44 immunoreactivity was observed as mild (+) in both samples.

CD24 immunoreactivity was seen as moderate (++) in a patient with transitional epithelial carcinoma, CD44 immunoreactivity was'nt observed in the epithelium, but severe (+++) immunoreactivity was observed in stroma with transitional epithelial carcinoma.

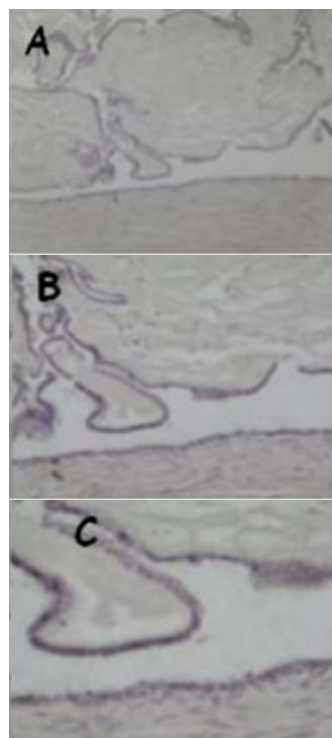
Both CD24 and CD44 immunoreactivity were mild (+) in patients with borderline serous tumors (Picture3-4).



Picture 3: (+) CD 24 immunoreactivity with serous borderline. X100 (A), X200 (B), and X400 (C).



Picture 2: (++) CD 44 immunoreactivity with serous adenocarcinoma. X100 (A), X200 (B), and X400 (C).



Picture 4: (+) CD 44 immunoreactivity with serous borderline. X100 (A), X200 (B), and X400 (C).

Anti CD 24 and anti CD 44 positivity in all samples are summarized in Table 2.

Table 2: Anti CD 24 and anti CD 44 positivity in all samples

Group	CD 24	CD 44
Serous adenocarcinoma		
1	+++	+ / ++
2	++	+
3	+++	++
4	+++	+
5	++ / +++	+ / ++
6	+ / ++	++
7	+++	++
8	++ / +++	+
9	++ / +++	+
10	+++	+
11	+++	+
12	+ / ++	+
13	++ / +++	+
14	++	+
Endometrioid Carcinoma		
1	++ / +++	+++
2	+ / ++	+ / ++
3	++ / +++	++
4	+	++
5	+	+++
6	+++	+
7	+++	+
8	++	++
9	+++	+
10	++ / +++	++
Endometrioid clear cell		
1	++ / +++	+ / ++
Clear cell carcinoma		
1	+++	++
2	+++	+
Mucinous carcinoma		
1	+++	+
2	++	+
Variable epithelium		
1	++	+++
Serous borderline		
1	+	+

DICUSSION

Expression level of CD44 and its variants varies during development of various malignant tumors[18]. These variations can lead to the following changes; adhesion between the tumor cells and the extracellular matrix, increased invasion and induction of growth[18,19]. The overall prognostic role of CD44 is controversial in human cancers. Reduced expression of CD44 and its variants is associated with poor prognosis in melanoma, prostate and colorectal carcinom[20-22]. In the current study, Overall Survival (OS) was found as 89 ± 9 months in patients with mild (+) CD44 immunoreactivity, 78 ± 6 months in patients with moderate (++) CD44 immunoreactivity, and 66 months in patients with severe (+++) CD44 immunoreactivity. Only one of our cases was serous borderline type and she had mild (+) CD44 immunoreactivity. Although statistical significance was not observed with Long Rank statistical analysis due to the low number of cases, it was determined that the intensity of staining with CD44 was inversely proportional to the survival and it was found that there was a relationship between severe CD44 immunoreactivity and poor prognosis. It is thought that integrins, proteoglycans and other molecular mechanisms play a role in the implantation step of over cancer cells [23,24]. Epithelial ovarian cancers are spread by implantation of tumor cells in the peritoneal cavity along the mesothelium line. In vitro studies have suggested that CD44 on the surface of over cancer cells binds to hyaluran cover on mesothelial cells and contributes to peritoneal metastasis [25,26]. Monoclonal antibodies against CD44 inhibit the adhesion of over-cancer cells to mesothelial cells and peritoneal implants in mice[23-25]. In our study, severe (+++) CD44 immunoreactivity was observed during the metastatic process, but in other studies it was observed that CD44 decreased during tumor progression in mouse , and in human acidic tumor cells [27,28]. CD44 expression changes may have a role in malignant growth [29]. In our study, severe (+++) CD44 immunoreactivity was found in patients with tumor metastasis, and it was observed a correlation between CD44 immunoreactivity and stages of the patients. Although the biological function of CD 24 is not fully understood, In a study by Kristiansen G et al. it was observed that cancerous cells showed

immunoreactivity varying from membrane staining to dense cytoplasmic staining. In this study by Kristiansen G. et al. It was observed that 84% of patients with epithelial invasive carcinoma had cytoplasmic and 59% had membrane staining [30]. In our study, CD 24 immunoreactivity was observed on both cytoplasmic and cell membranes in all of the 30 invasive epithelial ovarian cancer samples. Cell membrane staining assessed as mild (+) immunoreactivity was observed in only one the serous borderline type pathology patient but cytoplasmic staining was not observed. The study by Kristiansen G. et al, it was reported that CD24 immunoreactivity was observed in 6 of the 8 cases on the cell membrane of borderline over-cancer cells and only one in the cytoplasmic pattern. They reported that cytoplasmic CD24 expression is associated with strong and independent short survival. [30]. In the current study, overall Survival (OS) was found as 78 ± 4 months in patients with mild (+) CD24 immunoreactivity, 82 ± 12 months in patients with moderate (++) CD24 immunoreactivity, and 78 ± 2 months in patients with severe (+++) CD24 immunoreactivity. There was no correlation between the severity of immunoreactivity and survival, and there was no statistically significant relationship between CD 24 positivity and survival in the evaluation of surveys performed by Long Rank statistical analysis. Kristiansen G. et al. reported that shorter survival rates in patients with cytoplasmic CD 24 expression. In our study, OS was 78 ± 4 months in patients with mild cell membrane immunoreactivity and 85 ± 7 months in patients with cytoplasmic immunoreactivity. It is thought that the cytoplasmic staining may have good prognostic value in the surveillance direction.

CD 24 immunoreactivity positivity could be evaluated as a tumor marker and could be used as a diagnostic marker for tumors [30]. CD 24 uses P-selectin, an adhesion receptor for the endothelial cells and platelets, and an adhesion receptor capable of contributing to the metastatic capacity of CD 24 expressing tumor cells, as ligand[31,32]. There is evidence that CD 24 may be pro-metastatic in tumor cells containing CD 24 using P-selectin as ligand[31,33]. P-selectin is produced in activated endothelial cells and platelets and plays an important role in the adhesion and

migration of cells in the bloodstream. Hematogenous metastasis is uncommon and is seen in late stages in epithelial ovarian cancers. Peritoneal mesothelial cells do not express P-selectin, so metastatic spread in the peritoneal cavity is not due to CD 24-P-selectin interaction. Interaction between the tumor and the mesothelium may be mediated by another unknown ligand of CD 24. Post-transplant B-cell proliferation syndrome may be treated with antibodies specific to intravenous CD 21 and CD 24, and similarly it may be used as a future treatment option in ovarian-cancer with cytoplasmic CD 24 immunoreactivity [34,35].

CONCLUSION

The staining intensity of CD44 immunoreactivity was related to the survival rate in ovarian epithelial cancers, but it was not statistically significant. Although the association with survival of CD 24 was not found to be statistically significant, it was thought that it could be used as a diagnostic marker in over-tumors.

REFERENCES

1. Taşkın, L., Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, Genisletilmiş 6. Baskı, Sistem Ofset, Ankara, 553-562, 2003.
2. Adekanbi AA, Olayemi O, Okolo CA, Fawole AO, Odukogbe AT, Okani CO. Survival of ovarian cancer patients in Ibadan: clinical and pathological factors. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jan;34(1):57-9.
3. Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E, Sorbe B. The prognostic importance of p53, bcl-2, and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy *Int J Gynecol Cancer* 2002 MayJun;12(3):265-76.
4. Skirnisdottir I, Seidal T, Sorbe B. A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging. *Int J Gynecol Cancer.* 2004 MarApr; 14(2):259-70.
5. Muramatsu T, Mukai M, Sato S, Tajima T, Nagase E, Ikeda M, et.al. Clinical usefulness of serum and immunohistochemical markers in patients with stage Ia and Ic ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2005 Oct;14(4):861-5.
6. Kay R, Rosten PM and Humphries RK: CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor. *J Immunol* 147: 1412-1416, 1991.
7. Baumann P, Cremers N, Kroese F, Orend G, Chiquet-Ehrismann R, Uede T.et.al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 65: 10783-10793, 2005.
8. Lim SC: CD24 and human carcinoma: tumor biological aspects. *Biomed Pharmacother* 59 Suppl 2: S351-S354, 2005.
9. Aigner S, Sthoeger ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M.et.

- al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood* 89: 3385-3395, 1997
10. Sammar M, Aigner S and Altevogt P: Heat-stable antigen (mouse CD24) in the brain: dual but distinct interaction with P-selectin and L1. *Biochim Biophys Acta* 1337: 287-294, 1997.
11. Rocco A, Compare D, Nardone G. Cancer stem cell hypothesis and gastric carcinogenesis: Experimentalevidence and unsolved questions. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:54-9.
12. Jang BI, Li Y, Graham DY, Putao Cen. The Role of CD44 in the Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of GastricCancer. *Gut Liver* 2011;5:397-405.
13. Soltanian S, Matin MM. Cancer stem cells and cancer therapy. *Tumour Biol* 2011;32:425-40.
14. Ghaffarzadehgan K, Jafarzadeh M, Raziiee HR, Sima HR, Esmaili-Shandiz E, Hosseinneshad H. et al. Expression of cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinoma and its prognostic importance. *WorldJ Gastroenterol* 2008;14:6376-81.
15. Ponta H, Sherman Land Herrlich PA: CD44: From adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 33-45, 2003
16. Zöller M: CD44: Can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nat Rev Cancer* 11: 254-267, 2011.
17. Visvader JEand Lindeman GJ: Cancer stem cells: Current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell* 10: 717-728, 2012.
18. Rudzki, Z., and Jothy, S. CD44 and the adhesion of neoplastic cells. *Mol. Pathol.*1997; 50: 57–71.
19. Sneath, R. J. S., and Mangham, D. C. The normal structure and function of CD44 and its role in neoplasia. *Mol. Pathol.* 1998; 51: 191–200.
20. Karjalainen, J. M., Tammi, R. H., Tammi, M. I., Eskelinen, M. J., Ågren, U. M., Parkkinen, J. J.et.al. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma. *Am. J. Pathol.* 2000; 157: 957–965.
21. Lipponen, P., Aaltomaa, S., Tammi, R., Tammi, M., Ågren, U., and Kosma, V-M. High stromal hyaluronan level is associated with poor differentiation and metastasis in prostate cancer. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 849–856.
22. Aaltomaa, S., Lipponen, P., Ala-Opas, M., and Kosma, V-M. Expression and prognostic value of CD44 standard and variant v3 and v6 isoforms in prostate cancer. *Eur. Urol.* 2001; 39: 138–144.
23. Strobel, T., and Cannistra, S. A. Integrins partly mediate binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73: 362–367.
24. .Kokenyesi, R. Ovarian carcinoma cells synthesize both chondroitin sulfate and heparan sulfate cell surface proteoglycans that mediate cell adhesion to interstitial matrix. *J. Cell. Biochem.* 2001; 83: 259–270.
25. Gardner, M. J., Catterall, J. B., Jones, L. M., and Turner, G. A. Human ovarian tumour cells can bind hyaluronic acid via membrane CD44: a possible step in peritoneal metastasis. *Clin. Exp. Metastasis* 1996; 14: 325–334.
26. Catterall, J. B., Gardner, M. J., Jones, L. M., and Turner, G. A. Binding of ovarian cancer cells to immobilized hyaluronic acid. *Glycoconj. J.* 1997; 14: 867–869.
27. Ross, J. S., Sheehan, C. E., William, S. S., Malfetano, J. H., Szyfelbein, W. M., and Kallakury, B. V. Decreased CD44 standard form expression correlates with prognostic variables in ovarian carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116: 122–128.
28. Yeo, T. K., Nagy, J. A., Yeo, K. T., Dvorak, H. F., and Toole, B. P. Increased hyaluronan at sites of attachment to mesentery by CD44 positive mouse ovarian and breast tumor cells. *Am. J. Pathol.* 1996; 148: 1733–1740.
29. Herrlich, P., Morrison, H., Sleeman, J., Orian-Rousseau, V., König, H., Weg- Remers, S.et.al. CD44 acts both as a growth-and invasiveness-promoting molecule and as a tumor suppressing cofactor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 910: 106–120.
30. Glen Kristiansen, Carsten Denkert, Karsten Schlußns, Edgar Dahl, Christian Pilarsky, and Steffen Hauptmann CD24 Is Expressed in Ovarian Cancer and Is a New Independent Prognostic Marker of Patient Survival *American Journal of Pathology* 2002;161:1215-1221.
31. Sammar M, Aigner S, Hubbe M, Schirmacher V, Schachner M, Vestweber D.at.al.: Heat-stable antigen (CD24) as ligand for mouse P-selectin. *Int Immunol* 1994; 6:1027–1036.
32. Friederichs J, Zeller Y, Hafezi-Moghadam A, Grone HJ, Ley K, Altevogt P: The CD24/P-selectin binding pathway initiates lung arrest of human A125 adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2000; 60:6714– 6722.
33. Aigner S, Sthoeger ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M, Zeller Y.et.al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood* 1997, 89:3385–3395.
34. Garnier JL, Stevenson G, Blanc-Brunat N, Touraine JL, Milpied N, Leblond V.et.al. Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159:113–122.
35. Benkerrou M, Jais JP, Leblond V, Durandy A, Sutton L, Bordignon P, et al. Anti- B-cell monoclonal antibody treatment of severe post-transplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome. *Blood* 1998; 92: 3137-47.

EKTOPIK GEBELERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ VE MEVSİMLERE GÖRE DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Analysis of Ectopic Pregnancies and Evaluation of Seasonal Variation

Gülten SAĞIR¹(0000-0001-5720-2111), Bakiye AKBAŞ¹(0000-0003-2480-1374), Özgür ÖZDEMİR¹(0000-0002-6836-6784), Zeliha AYDIN KASAP²(0000-0002-5823-100X)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı kliniğimizde ektopik gebelik tanısı konulan hastaların demografik özelliklerini incelemek, medikal ve cerrahi tedavi başarı oranlarını değerlendirmek ve ektopik gebeliklerin görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımını analiz etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2015-Ocak 2018 tarihleri arasında, Trabzon Medikal Park Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve ektopik gebelik tanısı konulan 54 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Ektopik gebeliklerin görülme sıklığının mevsimsel dağılımı başvuru tarihleri baz alınarak incelendi. Hastaların demografik verileri; yaş, parite durumu, gebelik haftası, human koryonik gonodotropin (β -HCG) düzeyleri, başvuru şikayetleri, özgeçmiş bilgileri kaydedildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ile methotreksat (MTX) tedavisinde başarı oranları ve başvuru tarihine göre mevsimsel dağılımları IBM SPSS 22.0 paket programı ortamında istatistiksel olarak analiz edildi. Ektopik gebelik öyküsü olan hastalar ile cerrahiye yönlendirilen hastalar arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edildi. Sonuçlar, istatistiksel olarak %95 güven aralığı ve $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Ektopik gebelik olgularının yaş ortalaması 33 ± 4.6 idi. Tüm olgular geliş şikayetlerine göre değerlendirildiğinde, kasık ağrısı (%40.7) ve sekonder amenore (%18.5) en sık görülen şikayetler idi. Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde öyküde en sık geçirilmiş ektopik gebelik ve sezaryen operasyonu olduğu görüldü. Tanı konulduğunda hastaların %66.7'sinin ($n=36$) gebelik haftası 4-6 hafta arasında idi. Ayrıca hastaların %59.3'nün ($n=32$) MTX günü β -HCG değerleri 5-1500 mIU/ml arasında idi. Ortalama β -HCG değeri 609 ± 412 mIU/ml idi. Hastaların %85.2'ne ($n=46$) tek doz MTX yapıldı ve kür sağlandı. Hastaların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde, ektopik gebelik en sık %31.5 ($n=17$) oranla yaz mevsiminde görüldü.

Sonuçlar: Günümüzde ektopik gebelik tanısının erken konulması MTX tedavisini ön plana çıkarmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizdeki MTX tedavi başarı oranlarının literatürle uyumlu olduğunu gösterildi. Ektopik gebeliğin yaz aylarında görülme sıklığı bize iklim ve mevsimsel değişikliklerin epidemiyolojide rol aldığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ektopik gebelik; Methotreksat; Mevsimsel dağılım.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is evaluate the demographic characteristics of the patients who diagnosed with ectopic pregnancy in our clinic, to evaluate the success rates of medical and surgical treatment and to analyze the distribution of the incidence of ectopic pregnancies by seasons.

Material and Methods: 54 patients who diagnosed as ectopic pregnancy were admitted to Trabzon Medicalpark Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between the dates of January 2015 and January 2018 were analysed retrospectively. The seasonal distribution of the incidence of ectopic pregnancies was evaluated based on the application dates. The demographic dates of patients; age, parity status, gestational week, human chorionic gonodotropin (β -HCG) levels, application complaints, medical illness history were recorded. The seasonal distribution of variables according to the application date and the success rates of methotrexate (MTX) were analyzed statistically in IBM SPSS 22.0 package program. The positive relationship between the patients with history of ectopic pregnancy and the referral to surgery was analyzed by chi-square test. Results were statistically evaluated with a 95% confidence interval and $\alpha = 0.05$ significance level.

Results: The mean age of the patients with ectopic pregnancy was 33 ± 4.6 years. When all the cases were evaluated according to the application complaints, inguinal pain (40.7%) and secondary amenorrhoea (18.5%) were the most common complaints. When the patients were evaluated in the terms of risk factors, it was seen that ectopic pregnancy and cesarean section was the most common in the medical history. The patients of 66.7% ($n = 36$) percent were between 4 and 6 weeks of gestation at the time of diagnosis. In addition, 59.3% ($n = 32$) percent of the patients had β -HCG values on MTX day between 5-1500 mIU / ml. Average of the β -HCG value was 609 ± 412 mIU / ml. 85.2% ($n = 46$) of the patients were treated with MTX successfully. When the distribution of the patients according to the seasons was examined, the rates of ectopic pregnancy was most common in 31.5% ($n = 17$) in summer months.

Conclusion: Currently, early diagnosis of ectopic pregnancy take MTX treatment stand out. In our study, the success rates of MTX treatment in our clinic were shown to be consistent with the literature. The incidence of ectopic pregnancy in summer months suggests that climate and seasonal changes act part in epidemiology.

Key Words: Ectopic pregnancy; Methotrexate; Seasonal distribution.

¹Trabzon Medicalpark Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Trabzon

²Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, Trabzon,

Gülten SAĞIR, Dr.
Bakiye AKBAŞ, Dr.
Özgür ÖZDEMİR, Dr.
Zeliha AYDIN KASAP, Arş. Gör.

İletişim:

Dr. Gülten SAĞIR
Trabzon Medicalpark Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü
61700 Trabzon/Yıldızlı
Tel: +444 44 84
0530 416 2423
e-mail:
gultensgr@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.01.2019

Kabul tarihi/Accepted: 13.05.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.507339

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):43-9
Bozok Med J 2020;10(1):43-9

Giriş

Ektopik gebelik, embriyonun uterus endometriumu dışında implantasyonudur. Tüm gebeliklerin %2'si ektopik gebeliktir (1). Ektopik gebeliğin insidansı değişiklik gösterir. Mevcut verilerden ektopik gebeliğin insidansını tahmin etmek güçtür. Çünkü ektopik gebelik tanı ve tedavisindeki ilerlemelerle, tanı konulan hastaların hastaneye yatışı azalmış ve tek bir hasta için birden fazla sağlık hizmeti alma imkanı artmıştır (2). 1980'lerden itibaren ektopik gebelik mortalitesinde azalma olmuştur. Ama yine de ektopik gebelik ilk trimesterde maternal mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve tüm gebelikte ilgili mortalitenin %4'ünü oluşturur (3). Hastaların özellikle rüptüre olmadan tanı alabilmesi medikal tedavi ya da konservatif cerrahi tedaviden faydalanmalarına olanak sağlamaktadır.

Ektopik gebelik için risk faktörleri; pelvik inflamatuvar hastalık, sigara, önceki tubal cerrahiler (geçirilmiş ektopik cerrahi, cerrahi sterilizasyon), rahim içi araç (RIA) kullanımı, yalnızca progesterin içeren kontraseptifler, yardımcı üreme teknikleri, infertilite, birden fazla cinsel partner, ilk cinsel ilişkinin erken yaşta olması sayılabilir (4).

Ektopik gebelik tanısı en sık birinci trimesterde, 6-10. haftalarda konulur. Risk faktörleri olan gebelerde daha sık görülmesine rağmen, tanısı konulan hastaların yarısından fazlası hiçbir risk faktörü içermez (5). Ektopik gebelik tanısı seri β -HCG ölçümleri, progesteron ve transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ile konulur. β -HCG seviyesi 1500 IU/L üzerinde iken TVUSG'de intrauterin gestasyonel kesenin görülmemesi, douglasta mayı, koagulum ve adneksiyal kitle izlenmesi ektopik gebeliği düşündürür. Tanıyı desteklemek için yapılan endometrial küretajda arias stella reaksiyonu (coryon villuslarının görülmemesi) faydalı olmakla birlikte izlenmemesi tanıyı ekarte ettirmez.

Extrauterin implantasyonların yaklaşık %96'sı tuba uterinada meydana gelmektedir. Bu tubal implantasyonlarında %70'i ampullada oluşmaktadır. Daha sonra sıklık sırasına göre %12 istmik bölgede, %11.1 infundibulum ve fimbrial bölgede, %2.4 cornual bölgede izlenmektedir (6,7).

Ektopik gebelikte tedavi yöntemleri hastaların klinik durumlarına göre bekleme tedavisi, medikal tedavi (MTX) ve cerrahi tedavidir. Cerrahi yaklaşımlar tedavinin temelini oluştursa da erken tanıdaki ilerlemeler MTX tedavisini ön plana çıkarmıştır. Medikal tedavide folik asit antagonisti olan MTX, aktif olarak proliferen olan hücrelerde DNA sentezini ve replüksiyonunu inhibe eder. MTX seçim kriterlerini karşılayan hasta grubunda tercih edilir. MTX tedavisi için kesin kontrendikasyonlar, hemodinamik instabilite, akut karın semptomları, intrauterin gebelik, emzirme, MTX duyarlılığı, peptik ülser hastalığı, aktif akciğer hastalığı, immün yetmezlik mevcudiyeti, hepatik-renal veya hematolojik fonksiyon bozukluğu olarak listelenebilir (1). Rüptüre olmamış ektopik gebelikte uygulanan medikal tedavinin avantajları; daha az tubal hasar, düşük maliyet, sonraki fertilitite potansiyelini etkilememe sayılabilir. Ektopik gebelik tedavisinde MTX kullanımı ilk defa Tanaka ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (8). MTX tedavisi; fetal kardiyak aktivite yoksa, β -HCG 5000 mIU/ml altında ise, TVUSG'de ektopik kitle çapı <3 cm ise yapılabilir. MTX tedavisinin tek doz ve multi doz protokolleri için başarı oranı %90'dır (9,10). İleri gebelik haftalarında teşhis konulan, adneksiyal kitlesi >3 cm olan, batında mayı ve hemodinamisi stabil olmayan ektopik gebeliklerde tedavi cerrahidir. Fertilitite koruyucu cerrahide (konservatif) standart prosedür laporoskopik salpingostomi ve salpingotomidir. Radikal cerrahi uygulamaları ise total ve parsiyel salpenjektomi, kornual eksizyon, salpingoofektomi ve histerektomidir. Cerrahi girişim yöntemi olarak laparoskopi veya laparotomi tercih edilebilir, ancak laparoskopik cerrahinin laparotomiye üstünlüğü gösterilmiştir (11).

Çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran ektopik gebelik olgularının demografik özelliklerini, tedavi sonuçlarını ve uygulanan MTX tedavi protokollerinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca ektopik gebeliklerin görülme sıklığının bölgemizdeki mevsimsel dağılımının analiz edilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Medikal Park Trabzon Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2018 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı alan toplam 54 olgu

retrospektif olarak incelendi. Çalışma için gerekli kurumsal ve etik kurul izinleri alındıktan sonra her hastanın arşivdeki dosyası ve digital ortam verileri incelendi. Olguların yaş, gebelik sayısı, ektopik gebelik açısından risk faktörleri, geliş şikayetleri, β -HCG değerleri, ultrason bulguları, planlanan tedavi şekli, operasyon notları incelendi ve olguların başvuru tarihine göre ektopik gebeliklerin görülme sıklığının mevsimsel dağılımı analiz edildi. Verilerinde ya da takiplerinde eksiklik olan ve bekleme tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Verilerin tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde, nicel olanlar ortalama \pm standart sapma şeklinde, nitel olanlar, ise frekans (yüzdeler) şeklinde ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizi, IBM SPSS 22.0 paket programı ortamında yapıldı. Analiz için Evren oranı önemlilik testi ile Ki-kare testi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Ektopik gebelik olgularının (n=54) yaş ortalaması $33\pm 4,6$ idi. Çalışma grubumuzda ektopik gebeliğin en küçük görülme yaşı 21 iken, en büyük görülme yaşı 44 idi.

Ektopik gebelik olguları gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde; son adet tarihini (SAT) bilmeyenler %22.2 (n=12), gebelik haftası 4-6 hafta olanlar %66.7 (n=36), 7-8 hafta olanlar %9.3 (n=5) ve 9 hafta üzeri %1.9 (n=1) idi.

Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde öyküde en sık geçirilmiş sezaryen %24 (n=13) ve geçirilmiş ektopik gebelik olduğu %13 (n=7) görüldü. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan hastaların takiplerinde salpenjektomiye gitme oranlarının daha fazla olduğu gözlemlendi. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü ile ameliyata gönderilme arasındaki ilişki ki-kare testi ile analiz edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,036). Hastalar geliş şikayetlerine göre değerlendirildiğinde %40.7'de (n=22) kasık ağrısı, %18.5'da (n=10) sekonder amenore, %13'de (n=7) vaginal kanama, %5.6'da (n=3) karın ağrısı, diğerlerinde birden fazla şikayet birlikteliği mevcuttu. Hastalar β -HCG düzeylerine göre değerlendirildiğinde, β -HCG

seviyesi 5-1500 mIU/ml olan %59.3 (n=32), 1500-5000 mIU/ml olan %25.9 (n=14), 5000 mIU/ml üzeri olan %14.8 (n=8) oranında görüldü. Tüm ektopik gebeliklerin ortalama β -HCG değeri 609 ± 412 mIU/ml idi.

Toplam 54 ektopik gebelik olgusunun 2 tanesi kornual gebelik, bir tanesi sezaryen skar gebeliği idi. Non-tubal ektopik gebelik oranı %5.5 idi. Olguların 5 tanesi bir başka merkezde tedaviye devam etmek üzere kliniğimizden ayrıldı. Geri kalan 49 hastadan bir tanesi methotreksat tedavisi planlanırken rüptüre olup hemodinamisi bozulduğundan operasyona alındı, laparotomik sol salpenjektomi yapıldı. Hastaların %85.2'ne (n=46) tek doz MTX yapıldı. Olguların %3.7'ne (n=2) çift doz MTX yapıldı. Methotreksat yapılan hastaların 7 tanesinin hemodinamisi bozulduğundan rüptür tanısıyla operasyona alındı ve laparotomik salpenjektomi yapıldı.

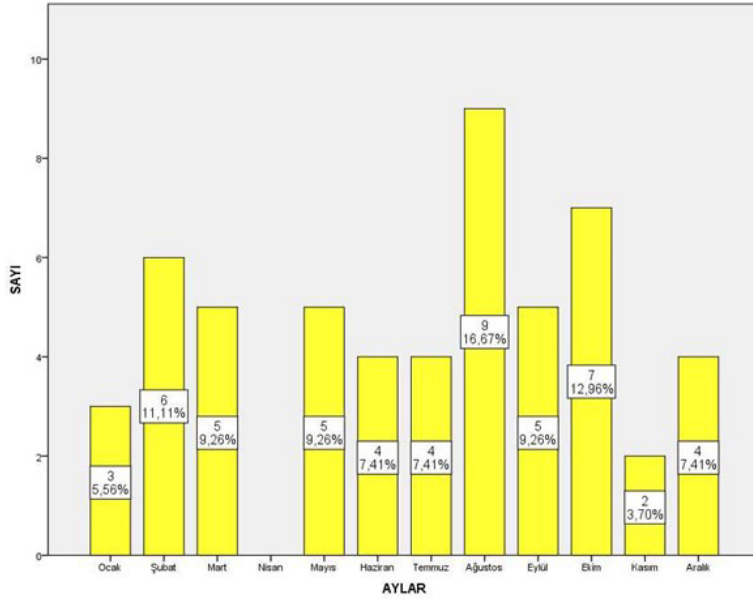
Çalışmamızda MTX ile tedavi edilip başarı sağlanan hastalar (n=41) ile cerrahi tedavi olan (n=8) ektopik gebelik hastasının demografik özellikleri karşılaştırıldı. İki grup değişkenleri arasında p değerinde anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1).

Bu retrospektif çalışmada; kliniğimizde 2 yıl boyunca ektopik gebelik tanısı alan hastaların başvuru tarihlerinin dağılımı aylara göre analiz edildi. Ektopik gebelik tanısı alan olgular en sık %16.7 (n=9) ağustos ayında, %13.0 (n=7) ekim ayında, %11.1 (n=6) şubat ayında tanı aldığı saptandı (Şekil 2).

Hastaların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde ektopik gebelikler en sık %31.5 (n=17) yaz mevsiminde görüldü. Diğerleri %18.5 (n=10) ilkbahar, %25.9 (n=14) sonbahar, %24.1 (n=13) ise kış mevsimi şeklinde dağılım gösterdi.

Tablo 1: Ektopik gebelik nedeni ile tedavi edilen hastaların demografik özellikleri.

Demografik Özellikler	Medikal Tedavi (MTX) (n=41)	Cerrahi Tedavi (n=8)	P değeri
Yaş			
≤35 Yaş	29(%70.7)	6(%75)	0.588
>35 Yaş	12(%29.3)	2(%25)	
Parite (n)			
Nullipar	14(%34.1)	2(%25)	0.477
Multipar	27(%65.9)	6(%75)	
Gebelik Haftası			
SAT?	8(%19.5)	2(%25)	0.407
4-6 W	29(%70.7)	4(%50)	
≥7 W	4(%9.8)	2(%25)	
βHCG (başvuru anı)			
5-1500 mIU/ml	27 (%65.9)	3 (%37.5)	0.134
≥1500 + mIU/ml	14 (%34.1)	5 (%62.5)	
Semptomlar			
Kasık ağrısı	17 (%41.5)	3 (%37.5)	0.983
Sekonder amenore	6 (%14.6)	2 (%25)	
Vajinal kanama	6 (%14.6)	1 (%12.5)	
Karın ağrısı	2 (%4.9)	1 (%12.5)	
Birden fazla şikayet	8 (%18.4)	1 (%12.5)	
Öykü			
Özellik yok	28(%68.3)	5(%62.5)	0.031
Geçirilmiş ektopik gebelik	3(%7.3)	3(%37.5)	
Geçirilmiş sezeryan	10(%24.4)	0(%0)	



Şekil 1: Ektopik gebeliklerin aylara göre görülme sıklığı

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, erken gebelikte görülen önemli bir morbidite nedenidir ve kaçınılmaz gebelik kaybı ile sonuçlanan önemli bir jinekolojik acildir. Ektopik gebelik en sık reproduktif dönemde, cinsel aktif kadınlarda 20-30 yaş arasında görülür. Ektopik gebelik görülme oranı 35 yaşından sonra yaklaşık 3 kat artar (12). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $33\pm 4,6$ olup literatürle uyumlu idi.

Fallop tüplerinde kısmi tıkanıklık yapan ya da tüplerin hareket kabiliyetini azaltan ve silier aktiviteyi etkileyen bütün durumlar ektopik gebelik için zemin hazırlar. Risk faktörlerinden en önemlisi öyküde ektopik gebelik olmasıdır. Ektopik gebelik geçiren hastalarda tekrar ektopik gebelik görülme riski 17 kat artmıştır (13). Bizim çalışmamızda da risk faktörlerini değerlendirdiğimizde en sık öyküde geçirilmiş sezaryan ve geçirilmiş ektopik gebelik vardı. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan hastaların bu takiplerinde tedavide salpenjektomiye gitme sıklığının daha fazla olduğu gözlemlendi.

Non-tubal gebelikler (over, servix, peritoneal kavite ve sezaryan skar yeri) %7-10 oranında görülürler, mortalite ve morbiditeleri daha yüksektir (14). Çalışmamızda 1

sezaryan scar gebeliği, 2 kornual gebelik vardı, diğer tüm ektopik gebelikler tuba yerleşimli idi. Çalışmamızda non-tubal ektopik gebeliklerin oranı ortalama %5.5 idi. Ektopik gebelikten şüphelenilmediği sürece tanı zor olabilir. Ektopik gebelik genellikle amenore ardından ortaya çıkar (15). Sekonder amenore, vaginal lekelenme ve alt karın ağrısı ektopik gebeliğin klasik üçlüsüdür. Çalışmamızda hastaların en sık geliş şikayeti sırasıyla kasık ağrısı, sekonder amenore, vaginal kanama idi.

Gebeliğin ana endokrin belirtisi, trofoblastlar tarafından sentezlenen HCG'nin β subunitidir. β -HCG maternal serumda ovülasyondan 7 ila 8 gün sonra veya blastokist implantasyonundan bir gün sonra ölçülebilir. Tek β -HCG ölçümü ile gebeliğin viabilitesi veya yerleşim yeri hakkında bir şey söylenmez. β -HCG seviyeleri 1500-2000 mIU/L arası şüpheli zondur. 48 saatte β -HCG'nin %50-60 artışı viabl gebelikle uyumludur (16). Bazı ektopik gebeliklerde iyi vaskülerize olan plasental yatak nedeniyle başlangıçta β -HCG normal olabilir. Birçok çalışmada aynı gebelik haftasında olan intrauterin gebeliklere göre ektopik gebelik olgularında serum β -HCG düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (17). Çalışmamızda ektopik gebelik teşhisi konduğunda hastaların %59.3'nün β -HCG değeri 5-1500 mIU/

ml idi. Buda bize β -HCG'nin erken tanıda önemini göstermektedir.

Ektopik gebeliğin kesin tanısı TVUSG'de kese, yolk sac ve embriyonun extrauterin görülmesiyle konur. TVUSG'de overin yanında ayrı bir adnexial kitle görülmesi en önemli tanı kriteridir (18). Çalışmamızda β -HCG seviyeleri 1500 mIU/ml ulaşmayan hastalarda klinik bulgularla beraber TVUSG bulguları (endometriumun ≤ 7 mm olması, hemaperitonium, adneksial kitle) ile ektopik gebelik tanısını koyduk.

Medikal tedavide MTX, en çok tercih edilen sitotoksik ajandır. Tek doz ve çoklu doz sistemik MTX protokolleri hastanın kliniğine göre tercih edilir. Klinik kullanımda protokoller üst üste gelebilir. Tek doz MTX uygulanan hastaların %13.5'i ikinci bir MTX enjeksiyonu gerektirir, %1'den daha azında 3 veya daha fazla MTX enjeksiyonu gerekir (19). Çok dozlu rejimlerdeki hastaların %10'u da sadece tek bir doz alır. Hemodinamik olarak stabil ve 3.5 cm'i geçmeyen rüptüre olmamış ektopik gebeliği olan hastalarda 50 mg/m² tek doz intramuskuler MTX başarıyla uygulanmıştır (9). Takip protokolü 1. günde MTX yapıldıktan sonra 1, 4, 7. günlerde β -HCG kontrolüdür. β -HCG seviyeleri 4. ve 7. günlerde %15 den daha az bir düşme gösterdiği takdirde MTX tekrar edilir. Eğer β -HCG düşüşü %15 ve üzerindeyse haftalık β -HCG ölçümü, β -HCG 15 IU/L altına düşene kadar takip edilir. MTX sonrası β -HCG düzeylerinde 1. günden 4. güne bir artış olmaktadır. Bunun nedeni sitotrofoblastlardan üretim kesilmesine rağmen sınırsız sitotrofoblastların HCG üretimine devam etmesidir. Çift doz MTX uygulamasında 50 mg/m² intramuskuler MTX 0 ve 4. günler önerilmiştir. Çalışmamızda tek doz MTX tedavisi uygun hasta grubunda ilk tercihimiz olmuştur. Etkinlik ve güvenlik konusundaki verilerimiz MTX başarısı için literatürle uyumludur. MTX tedavisinin başarısı literatürde %76- %100 olarak gösterilmiştir (20 , 1). Bizim çalışmamızda tek doz ve çift doz MTX tedavi başarısı %83.3 idi.

Ağır hasar görmüş fallop tüpü, aynı tüpte tekrarlayan ektopik gebelik, salpingostomi sonrası kontrolsüz kanama, > 5 cm ektopik gebelik kitlesi olanlar, ailesini tamamlayanlar için salpenjektomi tercih edilir (21). Çalışmamızda 6 vaka tek doz MTX tedavisi

sonrası rüptüre olduğundan, bir vakada medikal tedavi planlanırken rüptüre olup hemodinamisi bozulduğundan laparotomik salpenjektomi yapıldı.

Ektopik gebeliğin insidansında mevsim değişimiyle varyasyonlar olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Yapılan iki çalışmada ektopik gebeliğin yaz döneminde, diğer mevsimlere göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi (22,23). Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir. Çalışmamızda ektopik gebelik olguları %31.5 (n=17) oran ile en sık yaz mevsiminde, aylardan da %16.7 (n=9) oran ile ağustos ayında görüldü. Bu çalışmaların aksine, başka bir çalışmada ektopik gebeliğin özellikle kış ve ilkbahar mevsiminde, aylardan aralık-ocak ve haziranda daha fazla görüldüğü gösterildi (24). Diğer bir çalışmada; ektopik gebeliğin görülme sıklığı açısından nisan-haziran dönemi ile ekim-aralık dönemleri karşılaştırılmış, mevsimler arasında herhangi bir farklılık olmadığı savunulmuştur (25). Yine yapılan başka bir çalışmada ektopik gebelik insidansının kış ve ilkbahar mevsiminde daha fazla olduğu belirtildi (26). Bu çalışma deniz seviyesinden 7000 feet yüksekte dağlık bir bölgede yapıldı. Oysa bizim bölgemiz (Doğu Karadeniz Bölgesi) deniz seviyesinde ve ılıman iklime sahiptir. Dolayısıyla çalışma sonuçlarındaki farklılıklar gösteriyor ki, araştırmaların yapıldığı coğrafyaya ve iklime bağlı olarak ektopik gebelik farklı mevsimsel ritim gösterebilir.

Sonuç olarak, ektopik gebelik iki nedenle önemini korumaktadır. Birincisi tanıdaki gecikmeler hastanın hayatını tehlikeye sokmaktadır. İkincisi erken tanı ve tedavisindeki amaç yaşam kurtarmaktan ziyade fertilitenin korunmasına yöneliktir. MTX tedavi protokolleri için başarı oranı yaklaşık %90'dır. Aynı zamanda iklim ve meteorolojik faktörler ile ektopik gebelik insidansı arasındaki ilişki çalışmamızda gösterildi. Ektopik gebelik epidemiyolojisinde bu faktörler de dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tas EE, Akcay GFY, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. Pak J Med Sci 2017;33(1):13-17.
2. Zane SB, Kieke BA Jr, Kendrick JS, Bruce C. Surveillance in a time of changing health care practices: estimating ectopic pregnancy incidence in the United States. Matern Child Health J 2002;6(4):227-236.

3. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in Ectopic Pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):837-43.
4. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L et al. Risk factor for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large control population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;57(3):185-94.
5. Simsek Y, Ay MO. Analysis of ectopic pregnancies admitted to emergency department. *Turk J Emerg Med* 2016;15(4):151-4.
6. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17(12):3224-30.
7. Watanabe K, Chigusa Y, Kondoh E, Mogami H, Horie A, Baba T et al. Human chorionic gonadotropin value and its change prior to methotrexate treatment can predict the prognosis in ectopic tubal pregnancies. *Reprod Med Biol* 2019;18:51-56.
8. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37(6):851-2.
9. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):778-84.
10. Limpscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Brand D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1844.
11. Takacs P, Chakhtaura N. Laparotomy to laparoscopy: changing trends in the surgical management of ectopic pregnancy in a tertiary care teaching hospital. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13(3):157-7.
12. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. *Am J Obstet and Gynecol* 1999;180(5):1067-1071.
13. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *J Res Med Sci* 2014;19(9):844-849.
14. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294(1):19-27.
15. Tay JJ, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ*. 2000;320(7239):916–919.
16. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011;37:231-240.
17. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005;173(8): 905-12.
18. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallviener D, Brucher S. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(41):693-703.
19. Lermann J, Segl P, Jud SM, Beckman MW, Oppelt P, Thiel FC et al. Low-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy: a retrospective analysis of 164 ectopic pregnancies treated between 2000 and 2008. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):329-335.
20. Berry J, Davey M, Hon MS. A 5-year experience of the changing management of ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016;36(5):631-634.
21. Al-Sanaidi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med* 2007;25(2):117-122.
22. Strolego F, Rustico M, Pregazzi R. Seasonal incidence of extra-uterine pregnancy. *Minerva Ginecol* 1995;47(11):499- 502.
23. Michelas S, Creatsas G, Fakas G, Kaskarelis D. Ectopic pregnancy: outcome of 152 cases. *Int Surg* 1980; 65(4):355- 8.
24. Goldenberg M, Bider D, Seidman DS, Lipitz S, Mashiach S, Oel-sner G. Seasonal patterns in tubal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35(3):149-51.
25. Romer T, Schmidt T, Negwer U, Rosel HD, Lober R. Is there a seasonal incidence of ectopic pregnancy? A retrospective analysis. *Zentralbl Gynakol* 1994; 116(11):628- 30.
26. Eskander M, Archibong IE, Sadek AA, Sobande AA. Ectopic pregnancy and seasonal variation: A retrospective study from the South Western Region of Saudi Arabia 2002; 24(2):63-65.

ENDOVASKÜLER KOİL EMBOLİZASYONU İLE TEDAVİ EDİLEN İNTRASEREBRAL ANEVİZMALARDA MANYETİK REZONANS PERFÜZYON DİNAMİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Magnetic Resonance Perfusion Dynamics in Patients with Intracerebral Aneurysms Treated with Endovascular Coil Embolization

Gökhan POLAT(0000-0002-9184-8730), Suat EREN (0000-0002-7379-6922), Akın LEVENT(0000-0003-0136-4570), Hayri OĞUL(0000-0001-5989-3729), Mecit KANTARCI (0000-0002-1043-6719)

ÖZET

Giriş ve Amaç: Aneurizmalar kese içi doluma bağlı oluşan kitle etkisiyle, rüptürüne bağlı oluşan kanama ve vasküler spazm gibi komplikasyonlarla beyin hemodinamiğini ve perfüzyonunu etkiler. Bu nedenle, tedavideki amaç aneurizmayı tam olarak dolaşım dışında bırakarak kanama ihtimalinin ortadan kaldırılması, kitle etkisinin yok edilmesi ve bunun yanı sıra ana arterdeki kan akımının korunmasıdır. Çalışmamızdaki amacımız, aneurizma tedavisinin beyin perfüzyonu üzerinde yaptığı değişimlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: 2014 - 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversite Radyoloji A.B.D.'da endovasküler aneurizma tedavisi yapılan 42 hasta incelemeye alındı. 8 hasta değerlendirme kriterlerine uymadığı için çalışmadan çıkarıldı. Çalışmada yaşları 21-69 arasında değişen 34 hastada işlem öncesi, işlem sonrası 3. gün ve işlem sonrası 1. ay beyin perfüzyon parametreleri (rCBV, rCBF, MTT ve TTP), posterior dolaşımla kıyaslanarak perfüzyon parametrelerinde ki değişimler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma popülasyonumuzun ortalama yaşı 52 yaştır.(21-69) Hastalarımızda aneurizma boyutu ≤ 10 mm ölçülmüş olup küçük aneurizmalar sınıfında değerlendirildi. Operasyon öncesi, operasyon sonrası üçüncü gün ve operasyon sonrası birinci aya ait perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında rCBV, rCBF ve MTT değerleri bakımından operasyon öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel p değerleri: rCBV için $p=0.652$, rCBF için $p=0.563$, MTT için $p=0.865$ bulunmuştur. TTP haritasından elde edilen değerlerde ise operasyon öncesine göre, operasyon sonrası üçüncü gün uzama ve operasyon sonrası birinci ayda ise azalma izlenmiş olup anlamlı farklılık tespit edilmiştir.($p=0.025$)

Sonuç: Küçük aneurizmalar beyin perfüzyonunda rCBV ve rCBF'ye etki etmediğinden bu aneurizmaların tedavisinde perfüzyona bağlı hiperperfüzyon sendromu beklenmemektedir. TTP haritasının 3. gün uzaması ve 1. ay kısalması işlem sırasında ve sonrasında gelişen beyin ödemi, vazospazm gibi komplikasyonları açısından gösterge olabilir.

Anahtar Kelimeler: Serebral aneurizma; Perfüzyon; Manyetik rezonans

ABSTRACT

Introduction and purpose: Aneurysms affect the hemodynamics and perfusion of the brain, with complications such as intraparenchymal mass, ruptured bleeding, and vascular spasm. For this reason, the purpose of the treatment is to remove an aneurysm completely from the circulation, to eliminate the possibility of bleeding, to destroy the mass effect, and to protect the blood flow in the main artery. Our study aims to determine how aneurysm treatment affects brain perfusion.

Materials and Methods: Between 2014 and 2017, 42 patients who underwent endovascular aneurysm treatment at Atatürk University's Radiology Department were examined. Eight patients were excluded from the study because they did not meet the inclusion criteria. The data for 34 patients were evaluated in the study. Brain perfusion parameters were measured before the procedure, 3 days after the procedure, and 1 month after the procedure. Also, rCBV, rCBF, MTT, and TTP parameters were compared with posterior circulation, and the changes in perfusion parameters were evaluated statistically.

Results: The size of the aneurysm was measured as ≤ 10 mm in our patients. Thus these patients were evaluated as part of the small aneurysm class. When the perfusion parameters were compared, there was no significant difference between preoperative and postoperative values in terms of rCBV, rCBF, and MTT. The p values obtained were as follows: $p = 0.652$ for rCBV, $p = 0.563$ for rCBF, and $p = 0.865$ for MTT. There was a significant difference in the values obtained from the TTP map ($p = 0.025$). According to the measurements taken before the operation, prolongation was observed on the third day after the operation, which decreased in the first month after the operation.

Conclusion: Because small aneurysms do not affect rCBV and rCBF during brain perfusion, perfusion-related complications (hyperperfusion syndrome), which can be seen during the treatment of aneurysms, are not expected. The third-day prolongation and the shortening of the first month of the TTP period may be indicative of complications such as brain edema and vasospasm, which may develop during or after the procedure

Keywords: Magnetic resonance perfusion ;Intracerebral aneurysms ;Endovascular coil embolization

¹Department of Radiology,
Medical Faculty, Ataturk
University, Erzurum, Turkey

Gökhan POLAT, Doç. Dr.
Suat EREN, Prof. Dr.
Akın LEVENT, Prof. Dr.
Hayri OĞUL, Doç. Dr.
Mecit KANTARCI, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Gökhan POLAT
Department of Radiology
Faculty of Medicine
Ataturk University
25040 Erzurum, Turkey
Tel: +90 442 344 6920
e-mail:
dr.g.polat@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.01.2019
Kabul tarihi/Accepted:06.03.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.517959

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):50-4
Bozok Med J 2020;10(1):50-4

INTRODUCTION

Aneurysm is the irreversible expansion of the normal diameter of a vessel as the word meaning [1]. With the effect of intravenous pressure and the regeneration due to turbulence, weak spots develop in the aneurysm wall. Thus, rupture may occur in the vessel wall [2]. Mass effect, rupture, and thromboembolic events are complications that directly affect brain vascular hemodynamics and perfusion. Therefore, it is important to make an early diagnosis and treatment [3]. The aim of the treatment is to eliminate the possibility of bleeding by leaving the aneurysm out of the circulation completely, to eliminate the mass effect and to preserve the blood flow in the main artery [4]. The flow in the main artery is important because it directly affects the brain perfusion of the patient. Therefore, treatment-related complications (ischemia, hyperperfusion, thromboembolism, etc.) that may occur after treatment are complications that should be considered [4]. In this study, we aimed to evaluate brain perfusion dynamics after aneurysm treatment by examining the brain perfusion parameters of patients undergoing endovascular treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Forty-two patients with endovascular aneurysm treatment were included in the study. The patients underwent magnetic resonance(MR) perfusion one day prior to endovascular treatment. MR perfusion procedure was repeated at 3 days and 1 month after treatment. Two patients had aneurysm in the posterior circulation. Since the perfusion values of the aneurysm area were examined according to the perfusion values of the posterior circulation as reference point, these two patients were excluded from the study. In addition, patients with posterior cerebral artery with persistent fetal origin who were directly affected by anterior circulation were evaluated. Therefore, six patients with posterior cerebral circulation with persistent fetal origin were excluded from the study. The remaining 34 patients were included in the study.

MR Perfusion Protocol

Views were performed using a 3-Tesla MRI device with a 20-channel phase array cranial coil (Skyra, Siemens

Medical Systems, Forchheim, Germany). All patients underwent routine brain MRI, diffusion MRI, MR angiography for the exclusion of additional pathologies. T2 * weighted echo planar imaging sequence (TR: 800ms, TE: 54ms, matrix: 128x128, data flow time 60sec, FOV: 256 mm, section thickness: 5mm, gap spacing 0 mm) was used for Dynamic susceptibility contrast(DSC) perfusion MRI. As an intravenous contrast agent, 0.2mmol Gadolinium per kilogram of body weight was given. The contrast medium was given at a rate of 4ml / sec with an automatic injector. 20 ml of saline was then made. The image acquisition was started within 5 seconds after contrast medium administration and image was taken for 60 seconds.

Evaluation of Images

The data obtained from the imaging was then sent to the workstation (syngo-via, Siemens medical systems) for evaluation. With the help of fully automated software, the data were analyzed and the relative cerebral blood volume(rCBV), cerebral blood flow(rCBF), mean transit time(MTT) and time to peak(TTP) maps were obtained relative to the arterial input factor. On these maps, quantitative values were obtained by using ROIs with an area of 0.65-0.80cm². The values obtained from the perfusion site of the aneurysm artery and the neighboring region of the occipital lobe interhemispheric fissure, which is the perfusion site of the posterior circulation used as reference, were listed for analysis. The perfusion values obtained from the aneurysm localization were compared to the reference point occipital lobe perfusion values. Thus, the effect of conditions that may affect perfusion in the patient is reduced (changes in blood pressure, cardiac rhythm changes, etc.). Values were obtained by a single radiologist at the same anatomic level in all patients (centrum semiovale level where lateral ventricles ended).

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation. Comparison between nonparametric perfusion values obtained at different times of the same patient group was performed by using Friedman test.

All reported p-values were calculated as two-way and p-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyzes were performed using statistical software (Medcalc ver. 12, Mariagerke, Belgium).

RESULTS

The mean age of the patients was 52.1 ± 12.2 years and the female male ratio was 1. When the data were evaluated, there was no statistically significant difference between rCBV, rCBF and MTT values before

and after the operation. Statistical p values of perfusion parameters: for rCBV; $p = 0.652$ for rCBF; $p = 0.563$ for MTT; $p = 0.865$ (Fig. 1,2,3,4). In the values obtained from the TTP map, a significant difference was found between the preoperative values and the perfusion values on the third postoperative day ($p = 0,025$) (Figure 1,2). There was no significant difference between the postoperative first month and the preoperative period in terms of time to perfusion peak.

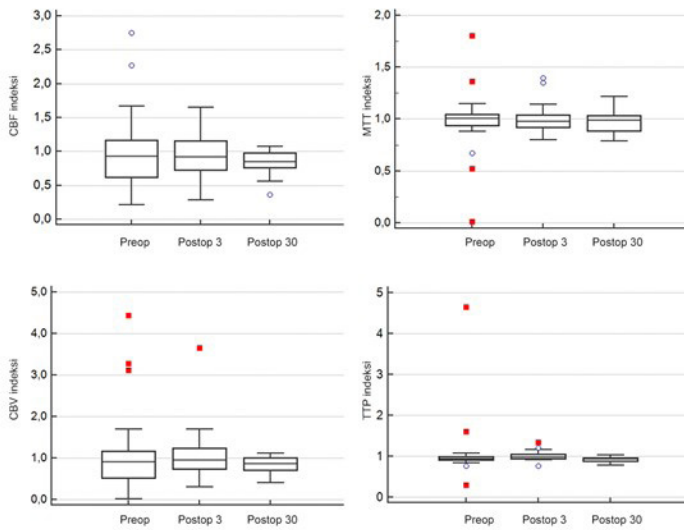


Figure 1: Graph of perfusion parameters

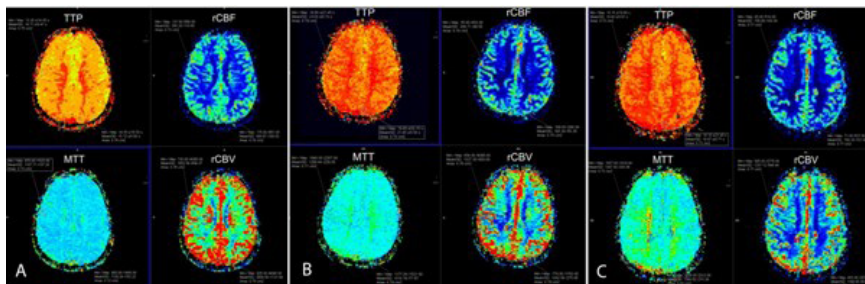


Figure 2: A 67-year-old female patient had a 4x6mm wide necked aneurysm in the right MCA bifurcation. Coil treatment was applied to the patient. In the perfusion images of the patient; (A) before the procedure: rCBF lesion / rCBF reference = 0,760309; rCBV lesion / rCBV reference = 0.696764; MTT lesion / MTT reference = 0.980514; TTP lesion / TTP reference = 0.972884. (B) On the 3rd day after the procedure: rCBF lesion / rCBF reference = 1,082902; rCBV lesion / rCBV reference = 0,960203; MTT lesion / MTT reference = 0.984733; TTP lesion / TTP reference = 1,120279. (C) 1st month after the procedure: rCBF lesion / rCBF reference = 0.981132; rCBV Lesion / rCBV reference = 1.032554; MTT lesion / MTT reference = 0,874675; TTP lesion / TTP reference = 0.976346

DISCUSSION

Aneurysms can provide a wide spectrum of clinical presentations ranging from headache to mass pressure effects. As the size of the aneurysm increases, the risk of rupture increases [3,4]. Therefore, endovascular or surgical treatment methods are used to prevent these complications of aneurysms. However, these treatment methods may cause changes in brain hemodynamics and perfusion. These include vasospasm and thromboembolism-induced ischemia, as well as complications such as hyperperfusion and brain edema [3]. The aim of the treatment is to isolate the aneurysm from the circulation, to eliminate the possibility of bleeding, to eliminate the mass effect and to protect the blood flow in the main artery [5,6].

Blood flow in the main artery can be affected directly by treatment procedures, operational errors or complications. After endovascular treatment, we evaluated brain perfusion parameters in our patients. No significant difference was found between the perfusion maps in the MTT, rCBV and rCBF maps of the brain perfusion maps in the controls, on the 3rd day and in the 1st month after the procedure. In our study patients, we think that aneurysms do not affect the hemodynamic parameters such as MTT, rCBV and rCBF, because they are smaller than 10 mm. Because, due to the effect of turbulence in the giant aneurysms and the compression of the main artery due to the mass effect of the aneurysm, there may be perfusion variability in the aneurysm perfusion site [4-8]. Therefore, the possibility of adverse events such as sudden changes in the brain perfusion (hyperperfusion, ischemia) in the treatment of small aneurysms decreases. Studies in the literature show that hemodynamic changes in the treatment of large aneurysms cause changes in all parameters of the perfusion, and therefore it is necessary to be careful for possible sudden changes in the perfusion of large aneurysm treatments [8,9]. In our study, we have seen that small aneurysms do not cause hyperperfusion syndrome because they do not affect rCBV and rCBF map. This suggests that surgical or endovascular methods may be a safe procedure for this complication.

Smaller aneurysms show changes in the TTP map.

These changes were observed as an extension of TTP at 3 days and shortening at 1 month. The extension of TTP on third day may indicate the effect of vasospasm or brain edema during and after endovascular procedure. M.Hohliedier et al. showed that more than half of the patients treated with endovascular aneurysm had vasospasm [10]. Vasospasm is usually seen in ruptured aneurysms but may also occur in non-ruptured aneurysms. [10]. In addition, some studies have shown that there is evidence of brain edema in the perianeurysmal tissue after aneurysm treatment [11, 12]. The prolongation of TTP on the 3rd day in our patients may be due to recent processing and process-related vascular effects.

Shortening of TTP in patients at the 1st month shows the effect of complications such as postoperative vasospasm or brain edema. It can be used as a parameter for rCBV, rCBF and TTP perfusion changes in large aneurysms and can be used as TTP perfusion parameter in small aneurysms. This parameter may allow the use of markers in the determination and follow-up of conditions such as vasospasm, brain edema after endovascular treatment of small aneurysms.

As conclusion, TTP parameter can be used as a hemodynamic parameter regardless of the size of the aneurysm. This hemodynamic parameter can be used as a quantitative indicator in the determination of the complications related to aneurysms.

REFERENCES

1. Kumral K. Serebrovasküler hastalıklar. Bornova İEÜM, 1975. Serebrovasküler hastalıklar. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1975.
2. Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatnu FM. Intracranial aneurysms Diagnosis and Management. Stroke, Newyork.
3. Ecker RD, Murray RD, Seder DB. Hyperperfusion Syndrome after Stent/Coiling of a Ruptured Carotid Bifurcation Aneurysm. Neurocrit Care 2013;18:54-8.
4. Liangder Jou GB. Correlation Between Aneurysm Size and Hemodynamics in One Individual with Multiple Small Intracranial Aneurysms. 2016 :Cureus 8(7): e683 DOI 107759/cureus683.
5. Ayhan T, M. Akif B, Cevdet G, Nurullah E, ve ark. Intracranial Giant Aneurysms: Report of two Cases. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006, Cilt: 16, Sayı: 3, 183-187.
6. Ayhan T, M. Akif B, Cevdet G, Nurullah E, ve ark. Intracranial Giant Aneurysms: Report of two Cases. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2006, Cilt: 16, Sayı: 3, 183-187.
7. Otani T, Ii S, Shigematsu T, et al. Computational study for the effects of coil configuration on blood flow characteristics in coil-

embolized cerebral aneurysm. Medical & biological engineering & computing 2016.

8. Cheng XQ, Zhou CS, Chen Q, et al. Cerebral Hemodynamic Evaluation of Parent Artery Occlusion for Giant Intracranial Aneurysm in Patients who Tolerated Balloon Test Occlusion: Two Case Reports. Turkish neurosurgery 2015;25:959-62.

9. Oya S, Fujisawa N, Matsui T. Hemichorea-hemiballismus caused by postoperative hyperperfusion after clipping of a giant unruptured middle cerebral artery aneurysm. Surgical neurology international 2015;6:84.

10. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, et al. Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients. Eur J Neurol 2002;9:389-99.

11. Su IC, Willinsky RA, Fanning NF, et al. Aneurysmal wall enhancement and perianeurysmal edema after endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. Neuroradiology 2014;56:487-95.

12. Sim KJ, Yan B, Dowling RJ, et al. Intracranial aneurysms with perianeurysmal edema: long-term outcomes post-endovascular treatment. Journal of neuroradiology Journal de neuroradiologie 2015;42:72-79. ;33:173-6.

KIRSAL ALANDA YAŞAYAN HİPERTANSİYON HASTALARININ İLAÇ TEDAVİSİNE UYUMLARI

Adherence to Medical Therapy of Patients with Hypertension Living in Rural Area

Dilek EFE ARSLAN¹(0000-0003-1115-303X), Nazan KILIÇ AKÇA²(0000-0001-6007-1896)

ÖZET

Amaç: Araştırma kırsal alanda yaşayan hipertansiyonu olan hastaların antihipertansif ilaç tedavisine uyumlarını ve etkileyen faktörleri belirlemek için tanımlayıcı ve ilişki arayıcı olarak yapıldı.

Gereç-Yöntem: Araştırma, bir araştırma uygulama hastanesinde yatarak tedavi gören ve en az bir antihipertansif ilaç kullanan hastalar evreni ve dahil edilme kriterine uyan 183 hipertansiyonlu hasta ise, araştırmanın örneklemini oluşturdu. Veri toplamada; hasta tanılama formu ve antihipertansif ilaç tedavisine uyum ölçeği kullanıldı. Verilerin değerlendirmek için Student t testi, One way Anova testi ve ölçekle arası ilişkinin incelenmesi için Pearson Korelasyon Analizi yapıldı.

Bulgular: Hipertansiyon hastalarının antihipertansif ilaç tedavisi uyum ölçeği puan ortalamaları 4.87+1.85'dir. Okuryazar eğitim düzeyine sahip hastaların ilaç tedavisine uyumlarının diğer gruplara göre düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Hastaların yaşı, kullandığı ilaç sayısı ve hastalık yılı ile antihipertansif ilaç tedavisine uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Hastaların ilaç tedavine uyumlarının düşük olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda hastalara hizmet sunan kurumlarda çalışan hemşirelerin hastaların ilaç tedavilerine uyumlarını değerlendirme konusunda bilgilendirilmeleri, hastaların eğitim seviyeleri ve bireysel özellikleri göz önüne alınarak düzenli eğitim yapmaları ve farkındalıklarının sağlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon; İlaç Tedavisi; Uyum; Hemşirelik

ABSTRACT

Objective: This descriptive and relational study was carried out to determine the adherence and influencing factors to antihypertensive medical therapy of patients living in rural area.

Materials and method: Patients hospitalized in a research-application hospital who were on at least one antihypertensive medicine constituted the universe and 183 patients with hypertension who met the inclusion criteria constituted the sample of the study. Patient Diagnostic Form and Antihypertensive Drug Compliance Scale were used for data collection. Student t test, One Way ANOVA test and Pearson Correlation Analysis to examine the relationship between the scale were performed for statistical data analysis.

Findings: Mean Antihypertensive Drug Compliance Scale score of the patients with hypertension was 4.87+1.85. Literate patients had lower adherence to medical therapy compared with the other groups, being statistically significant ($p<0.05$). The age, number of medicines used, years of disease were not significantly related with adherence to Antihypertensive Drug Compliance ($p>0.05$).

Conclusion: It was determined that adherence to the medical therapy to hypertension of patients was low. In this direction, it was recommended to inform the nurses about evaluating adherence to the medical therapy of patients, to regularly educate patients considering their education levels and individual characteristics and to rise awareness.

Key words: Hypertension; Drug; Adherence; Nursing

¹Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Anestezi Bölümü

²İzmir Bakırçay Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

Dilek EFE ARSLAN, Dr. Öğr. Üyesi
Nazan KILIÇ AKÇA, Doç. Dt.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi, Dilek EFE ARSLAN
Erciyes Üniversitesi Halil Bayraktar Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Anestezi Bölümü
Tel: 0352 437 52 79
e-mail: dilekefe_@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.01.2019

Kabul tarihi/Accepted: 28.03.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.519557

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):55-62
Bozok Med J 2020;10(1):55-62

Giriş

Hipertansiyon (HT) toplumda yaygın olarak görülen bir kronik hastalık olmakla birlikte büyük ölçüde önlenemeyen kardiyovasküler risk faktörüdür (1). Dünyada 9.4 milyon ölüm ve hastalık yükünün %7'sinin hipertansiyon kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyonun, küresel sıklığı 2014 yılında erişkinlerde yaklaşık %22'dir (2). Türk Hipertansiyon Prevalans (Patent2) raporuna göre, ülkemizde hipertansiyonun görülme sıklığı %31.8 olarak bildirilmiştir (3). Toplumun yaklaşık üçte birinde görülen hipertansiyon inme, böbrek ve kalp hastalıklarının oluşum riskini de artırmaktadır. Ayrıca neden olduğu iş göremezlik düzeyinin yüksekliği ve ölümlere yol açması nedeniyle toplumsal açıdan hastalık büyük öneme sahiptir (4). Bu nedenle HT ve oluşturduğu komplikasyonların kontrol altına alınabilmesi ve tedavi maliyetinin azaltılması için bütüncül bir ekip yaklaşımıyla hastaların diyet, egzersiz ve ilaç tedavisine uyumun artırılmasına ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre tedaviye uyum; ilaç kullanma, diyet uygulama ve yaşam değişikliği oluşturmada sağlık ekibinin verdiği öneriler doğrultusunda bireyin davranış değişikliğinin bir ölçütü olarak ifade edilmektedir (6). Tedaviye uyum için birey ve ailenin sağlık bakımı ve sağlıklı ilişkili kararlarda birbiriyle ve sağlık ekibiyle işbirliği içinde olması, belirlenen tarihlerde kontrollerini yaptırması, bireyin tedavisi için gerekli olan programları sürdürmesi, ilaçları önerilen şekilde ve dozda kullanması, egzersiz yapması ve diyet ile ilgili kısıtlamalara uyması gerekmektedir (7). İlaç tedavisine uyumsuzluk ise, ilaç tedavisine bağlı kalmamak, ilaçlarını zamanında ve uygun dozda almamak, reçetesini yazdırmamak olarak tanımlanabilir. İlaç tedavisine uyumsuzluk, hem normal kan basıncının sürdürülememesi hem de hipertansiyonla ilişkili komplikasyon insidansının artmasına yol açabilmektedir. Ayrıca uyumsuzluk tedaviye direnç gelişmesine, fiziksel ve psikososyal bağımlılığın artmasına da neden olabilmektedir (6). Kan basıncının istenilen değerde olması ve etkili bir şekilde düşürülmesi ve hastalığın oluşturduğu komplikasyonların önlenmesinde en etkili yöntem ilaç tedavisine uyumdur (8). Altun ve ark.'nın hipertansiyonu olan hastaların tedaviye uyumlarını belirlemek için

yaptıkları çalışmada ilaç kullanan hastaların %31.1'nin düzenli ilaç kullandığı belirlenmiştir (9). Rajpura ve Nayak'ın 2014 yılında yaptıkları çalışmada, HT olan yaşlıların çoğunluğunun ilaç tedavisine uyumunun olmadığı belirlenmiştir (10) Yapılan bir çalışmada da, tedaviye uyumsuz olan bireylerin kan basıncı kontrolünün uyumlu bireylere göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (11). Hipertansiyon tedavisine uyum inme, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğine bağlı ölümleri %15–20 oranında azalmak mümkündür (12). Hemşire kuramcılarında olan Roy, insanı çevresi ile sürekli etkileşim halinde olan ve yaşadığı değişikliklere uyum yapmaya çalışan, bir açık sistem olarak tanımlamıştır (13). Bu nedenle hastaların HT tedavisine ve özellikle ilaç tedavisine uyum sağlamasında aileye ve sağlık ekibi içindeki doktor ve hemşireye önemli görev düşmektedir. Uyumsuzluk, tedavi önerilerini uygulamada bireylerin eksikliğinin yanında bakım standartlarını veya tedavi protokolüne göre girişimde bulunmada sağlık personelinin yetersizliğini de göstermektedir. Koruma, tedavi ve bakımda görev alan sağlık profesyonelleri koruma, izlem, bakım ve eğitim ile hastanın tedaviye uyumunu artırarak hastalığın kontrollünü sağlayabilirler. Hastalıkla ilgili uyumsuzluk nedenleri saptanıp nedene yönelik girişimler uygulandığında da uyum artırılabilir. Böylelikle bireylerin yaşam kaliteleri yükseltilecek toplum sağlığının gelişimine katkı sağlanabilir (14). Araştırma Kırsal alanda yaşayan hipertansiyonu olan hastaların antihipertansif ilaç tedavisine uyumlarını ve etkileyen faktörleri belirlemek için tanımlayıcı ve ilişkili arayıcı olarak yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Amacı

Araştırma, HT olan hastaların ilaç tedavisine uyumunu ve etkileyen faktörleri incelemek amacıyla tanımlayıcı tipte yapılmıştır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırma, bir araştırma uygulama hastanesinde yatarak tedavi gören ve en az bir antihipertansif ilaç kullanan hastalar evreni (250 hasta) ve dahil edilme kriterine uyan 183 hipertansiyonlu hasta ise, araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Araştırmanın dahil edilme kriterleri; araştırmaya 18 yaş üstü, en az 6 ay önce esansiyel hipertansiyon tanısı alan, hastaneye yeni yatan, köyde yaşayan, en az bir antihipertansif ilaç kullanan, gebe olmayan, kanser tedavisi almayan, psikiyatrik hastalık tanısı olmayan ve soruları anlama ve cevaplama yeterliliğine sahip olan hastalardır.

Verilerin toplanması

1) Veri Toplama Formu; Veri toplama formu literatür taranarak araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır (12,15,16). Bu formda, sosyo-demografik özellikleri sorgulayan 6 soru (cinsiyet, yaş, öğrenim durumu, sigara kullanımı gibi), hastalığa ilişkin özellikleri sorgulayan 8 soru (hastalık süresi, başka bir kronik hastalık varlığı, yorgunluk/halsizlik yaşaması, işitme ve görme kaybı, unutkanlık, eski gücünü yitirme, hastalığına dair aldığı ilaç adedi gibi) yer almıştır.

2) Antihipertansif ilaç Tedavisine Uyum Ölçeği

Antihipertansif ilaç Tedavisine Uyum Ölçeği; Morisky ve arkadaşları (2003) tarafından geliştirilen ölçek sekiz ifadeyi kapsamaktadır. Ölçeğin ilk 7 sorusunda cevaplar "Evet" ve "Hayır" olarak kodlanmakta, "Evet" 0, "Hayır" 1 olarak puanlanmaktadır. Sekizinci soruda ise, "hiç/nadiren (4)", "ara-sıra (3)", "bazen (2)", "genellikle (1)", "her zaman (0)" cevaplarından birisinin işaretlenmesi istenmektedir. Ölçekten alınabilecek minimum puan 0, maximum puan ise 8'dir. Ölçeğe göre Yüksek derecede uyumlu hastalar ölçekten '=8 puan' alanlar, '6 veya <8' orta derecede uyumlular ve '<6 puan' olanlarda düşük uyumlular olarak tanımlanmaktadır (16,17). Hastalara yapılan bütün formlar araştırma hakkında bilgi verilip hastaların yazılı onamları alındıktan sonra yapılmıştır. Araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme ile toplanmıştır. Her hasta için ortalama cevaplama süresi 15-20 dakika sürmüştür.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın evreni ve örneklemini İç Anadoluluda bir araştırma uygulama hastanesi ile sınırlı olup, hastaların hipertansiyon özellikleri bireylerin ifadesine göre belirlenmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için Bozok Üniversitesi

Araştırma uygulama hastanesi klinik etik kurulundan ve araştırmanın yapılacağı kurumdan yazılı izin alınmıştır. Araştırmaya alınma kriterlerine uygun hastalara çalışmanın amacı açıklanmış ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada verileri bilgisayar ortamında bir paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılamadığını belirlenmesinde Kolmogorov - Smirnov testinden yararlanıldı. Niceliksel sonuçların karşılaştırılmasında iki parametrenin kıyaslamalarında Student t testi kullanıldı. İki den fazla grup durumunda ise, One way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey testinden yararlanıldı. Ölçekler arası ilişkinin incelenmesi için Pearson Korelasyon Analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 60.93±11.25 olup %66.7'si kadın, %87.4'ü evli, %57.9'u ilköğretim düzeyinde eğitime sahip, %73.8'inin çekirdek ailede yaşadığı ve %69.9'unun ise sigara kullanmadığı saptanmıştır. Hastaların ortalama 12.43±9.04 yıldır HT tanısı olduğu ve %67.2'sinin ikincil bir kronik hastalığı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %58.5'inin fiziksel güç kaybı, %39.3'ünün görme kaybı yaşadığı, %38.3'ünün gün içinde kendini halsiz ve yorgun hissettiği, %26.2'sinin unutkanlık yaşadığı ve %1.1'inin işitme kaybının olduğu tespit edilmiştir (Tablo1).

Hipertansiyon hastalarının antihipertansif ilaç tedavisi uyum ölçeği puan ortalamaları 4.87±1.85 olup uyumlarının düşük olduğu saptanmıştır. Hastaların %55.7'si genellikle ilacını almayı unuttuğunu ifade etmiştir. Ayrıca %25.7'si son iki hafta içinde ilaçlarını almayı ihmal ettiği, %20.8'i doktoruna haber vermeden ilaç dozunu azalttığını ya da almadığını, %49.2'si seyahate çıktığında ilaçlarını unuttuğunu ve almadığını, %12.0'ı dün ilacını almadığını, %24.6'sı genellikle kan basıncı iyi olduğunda ilacını almadığını belirtmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Hipertansiyonu olan hastaların sosyo-demografik ve hastalık özelliklerine göre dağılımı

Özellikler	Sayı	%
Yaş ortalaması	60.93+11.25(28-99)	
Cinsiyet		
Kadın	122	66.7
Erkek	61	33.3
Medeni Durum		
Bekar	23	12.6
Evli	160	87.4
Öğrenim Durumu		
Okuryazar değil	36	19.7
Okuryazar	23	12.6
İlköğretim	106	57.9
Lise ve Üzeri	18	9.8
Aile Tipi		
Çekirdek Aile	135	73.8
Geniş Aile	39	23.3
Yalnız Yaşıyor	9	4.89
Sigara Kullanma Durumu		
Kullanıyor	18	9.8
Kullanmıyor	128	69.9
Bırakmış	37	20.2
Hastalık yılı ortalaması	12.43+9.04(0-50)	
Başka bir hastalık Varlığı		
Var	123	67.2
Yok	60	32.8
Yaşanılan sağlık problemi¹		
Fiziksel Güç Kaybı	107	58.5
Görme Kaybı	72	39.3
Yorgunluk/Halsizlik Durumu	70	38.3
Unutkanlık	48	26.2
İşitme Kaybı	2	1.1
Antihipertansif ilaç Kullanım adedi	1.27+0.61(1-5)	

¹ Birden fazla cevap verilmiştir.

Tablo 2. Hipertansiyonu olan hastaların antihipertansif tedaviye uyum ölçeğinden aldıkları puanların dağılımı

Antihipertansif ilaç tedavisine uyum ölçeği ²	Sayı	%
Tansiyon ilaçlarınızı içmeyi bazen unuttuğunuz oluyor mu?	102	55.7
Son iki hafta içinde, unutmadığınız halde tansiyon ilaçlarınızı içmeyi ihmal ettiğiniz oldu mu?	47	25.7
Kullandığınız tansiyon ilaçlarını size verdiği rahatsızlıktan dolayı doktorunuza söylemeden ilacı azalttığınız ya da bıraktığınız hiç oldu mu?	38	20.8
Seyahate çıktığınızda ya da evden ayrıldığınızda tansiyon ilaçlarınızı yanınıza almayı unuttuğunuz oluyor mu?	90	49.2
Dün tansiyon ilacınızı içtiniz mi?	161	88.0
Tansiyonunuzun iyi olduğunu hissettiğinizde bazen ilaç içmeyi bırakır mısınız?	45	24.6
Her gün ilaç içmek büyük sıkıntıdır. Siz tansiyon tedavinize uymada hiç zorluk yaşadınız mı?	53	29.0
Tansiyon ilaçlarınızı içmeyi ne sıklıkla unutuyorsunuz? ³	148	80.9
Antihipertansif ilaç tedavisine uyum ölçeği puan ortalaması	4.87±1.85(0-8)	
0-5 puan uyum düşük	105	57.4
6-7 puan orta derece uyum	77	42.1
8 puan yüksek uyum	1	0.5
2 Evet cevabı verenlerin sayı ve yüzde dağılımı tabloda gösterilmiştir.		
3 Asla ve arasıra cevabı birleştirilerek gösterilmiştir		

Tablo 3. Hipertansiyonu olan hastaların Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeği Puan Ortalamalarının Dağılımı

Sosyo-demografik özellikler	n	Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeği		
		\bar{x} ±SS	Test	p
Cinsiyet				
Kadın	122	4.73±1.95	1.466*	0.144
Erkek	61	5.16±1.62		
Medeni Durum				
Bekar	23	4.95±1.86	1.350*	0.179
Evli	160	4.39±1.77		
Öğrenim Durumu¹				
Okuryazar değil	36	5.16±1.91	3.250**	0.023
Okuryazar	23	3.78±1.99		
İlköğretim Mezunu	106	5.00±1.77		
Lise ve üzeri	18	4.94±1.73		
Aile Tipi				
Çekirdek Aile	135	4.93±1.84	0.218**	0.805
Geniş Aile	39	4.74±1.84		
Yalnız Yaşıyor	9	4.66±2.29		
Sigara Kullanma Durumu				
Kullanıyor	18	5.05±2.601	0.221**	0.802
Kullanmıyor	128	4.82±1.89		
Bırakmış	37	5.00±1.69		
*Student t testi kullanılmıştır.		**One-way anova testi kullanılmıştır.		
1 İstatiksel anlamlılık okuryazar grubunda olanların okuryazar değil ve ilköğretim mezununa göre uyum düzeyleri düşüktür.				

Tablo 4. Hipertansiyonu Olan Hastaların Hastalık Özelliklerine Göre Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeği Puan Ortalamalarının Dağılımı

Sosyo-demografik özellikler	n	Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeği		
		\bar{x} ± SS	Test	p
Başka Bir Hastalık Varlığı				
Var	122	4.82±1.81	0.525*	0.600
Yok	57	4.98±1.96		
Yaşanılan Sağlık Sorunları				
Yorgunluk/Halsizlik Durumu				
Yaşıyor	33	5.38±1.67	1.384*	0.169
Yaşamıyor	154	4.94±1.33		
Görme Kaybı				
Yaşıyor	40	5.34±1.55	1.074*	0.285
Yaşamıyor	147	5.00±1.59		
Unutkanlık				
Yaşıyor	16	5.22±1.80	0.026*	0.979
Yaşamıyor	171	5.23±1.36		
Fiziksel Güç Kaybı				
Yaşıyor	100	5.21±1.58	0.587*	0.558
Yaşamıyor	87	5.57 ±1.39		

*Student t testi kullanılmıştır.

Tablo 5. Hastaların yaş, hastalık yılı ve ilaç adedi ile Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeğinin Korelasyon Matrisi

Özellikler	Yaş		Hastalık Yılı		İlaç Adedi	
	rp	p	rp	p	rp	p
Antihipertansif Tedaviye Uyum Ölçeği	0.042	0.576	-0.020	0.790	0.028	0.731

rp= Pearson korelasyon

Hipertansiyon hastalarının sosyo-demografik özelliklerine göre antihipertansif ilaç tedavisine uyumları değerlendirildiğinde okuryazar eğitim düzeyine sahip hastaların ilaç tedavisine uyumlarının diğer gruplara göre düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Antihipertansif ilaç tedavisine uyumda cinsiyet, medeni durum, aile tipi ve başka kronik hastalık varlığının etkin olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$), (Tablo 3). Yorgunluk, görme kaybı, unutkanlık, fiziksel güç kaybının antihipertansif tedaviye uyumda etkili olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4). Hastaların yaşı ($r: 0.042$; $p=0.576$), kullandığı ilaç sayısı ($r:-0.020$; $p=0.790$) ve hastalık yılı ($r: 0.028$;

$p=0.731$) ile antihipertansif ilaç tedavisine uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Hipertansiyonda hastalarında tedavinin amacı kan basıncının kontrolünü sağlamaktır. Kötü ilaç uyumu zayıf hastalık sonuçları, sağlık hizmeti kaynaklarının israfı ile ilişkilidir ve kan basıncı kontrolünün azalmasına katkıda bulunur. İlaç tedavisine uyum çok boyutlu bir kavramdır. Bu çalışmada özellikle kırsal alanda yaşayan HT hastalarının ilaç tedavisine uyumu ve etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Araştırmamızda kırsal alanda

yaşayan HT hastalarının antihipertansif ilaç tedavisine uyumu kötü bulunmuştur. Ayrıca hastaların %57.4'ünün antihipertansif ilaç tedavisine düşük düzeyde uyum sağladıkları belirlenmiştir. Araştırmamızda, hastaların %55.7'si genellikle antihipertansif ilaçlarını içmeyi unuttuklarını ifade etmişlerdir. Kırsal alanda yaşayan bireylerin çeşitli faktörlere bağlı olarak ilaç tedavisine uyumlarının kötü olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (12,15,16). Hacıhasanoğlu ve ark. yaptığı çalışmada hastaların HT hastalarının ilaç tedavisine uyumlarının düşük olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların %58.7'sinin düşük düzeyde uyumlu olduğu belirtilmiştir. Yapılan diğer çalışmaların sonuçlarına bakıldığında ilaç tedavisine uyumun %15,8 ile % 86,8 arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir (19-22). Rajpura ve Nayak (2014) çalışmalarında, yaşlı HT hastalarının çoğunluğunun ilaç uyumunun düşük olduğunu, ilaç uyumunda hastalık algısının ve ilaçla ilgili inançların önemli rol oynadığını belirlemiştir (10). Araştırmamızın bulguları diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu durum HT hastalarına antihipertansif ilaçları düzenli kullanımın önemine yönelik hastalara eğitimler yapılarak farkındalık kazandırılması gerektiğini göstermektedir. Hipertansiyon hastalarının tedavisinin devamlılığının sağlanması HT bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde etkili olacağı düşünülmektedir.

Hastanın sosyo-demografik özellikleri ile tedaviye uyum arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (23), ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalarda (24-26) mevcuttur. Bu nedenle sosyo-demografik özelliklerin tedaviye uyum konusunda farklılıklar gösterdiği ve etkileyen faktör olarak değerlendirilmesinin göreceli olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmamızda okuryazar grubunun ilaç tedavisine uyum düzeyinin diğer gruplara göre düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Araştırmamıza benzer olarak Akgöl'ün çalışmasında eğitim düzeyi yüksek hastaların hastalık hakkındaki bilgi düzeylerinin ve kontrole gelme sıklığının yüksek ve tedaviye uyumun fazla olduğu saptanmıştır (27). Eğitim düzeyi arttıkça sağlık okuryazarlığının da yükseldiği böylece hastaların hastalık kontrolünü kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Araştırmamızda kronik hastalık ve hastaların yaşadığı sorunlar ile ilaç tedavisine uyum arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yaş ilerledikçe fizyolojik ve bilişsel işlevlerde ortaya çıkan değişikliklerin yanı sıra unutkanlık oranını artarak hatalı davranış oluşmasına zemin hazırlamaktadır (28,29). Solmaz ve Akın (2009)'ın çalışmasında 75 yaş ve üstü bireylerin %91.8'inde hatalı ilaç kullanımı olduğu görülmüştür (30). Araştırmamızda hastaların yaş ortalaması 60.67 ± 11.48 yıldır. Ayrıca hastaların sadece %8.6'sı unutkanlık yaşamaktadır. Araştırmamızda orta yetişkin grubun fazla olması ve sağlık sorunlarına az rastlanması araştırma sonuçlarında etkili olduğu düşünülmektedir. Günlük alınan ilaç sayısı arttıkça ilaç kullanım hatası artarken ilaç uyumu da azalmaktadır. Araştırmamızda hastaların kullandığı ilaç adedine göre ilaç uyumu incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda hastaların ilaç kullanım adedi ise, 1.27 ± 0.61 olarak belirlenmiştir. Sayın Kasar ve Karadokovan'ın yaptıkları çalışmada (2017) günde üç çeşit ve üstünde ilaç alanlarda, daha az sayıda ilaç alanlara göre ilaç kullanım hatası 14.1 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (4). Araştırmamızda hastaların kullandığı ilaç sayısının az olması ilaç kullanımına uyumu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Literatürde ilaç uyumunun sağlanması; hastaların kan basıncı kontrolünü kolaylaştırdığı, hastalarda ölüm oranlarını ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı risklerin azalttığı ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı belirtilmektedir (4,31).

Sonuç olarak araştırmamızda, hastaların ilaç tedavisine uyumlarının düşük olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyinin hastaların uyumunda önemli bir faktör olduğu belirlenmiştir. Sağlık davranışlarını etkileyen ve eğitim ile değiştirilebilen hazırlayıcı etmenler bilgi, tutum, uyum ve davranışlardır (18). Bu doğrultuda hastalara hizmet sunan kurumlarda çalışan hemşirelerin hastaların ilaç tedavilerine uyumlarını değerlendirme konusunda bilgilendirilmeleri, hastaların eğitim seviyeleri ve bireysel özellikleri göz önüne alınarak düzenli eğitim yapmaları ve farkındalıklarının sağlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gregory YH. Clinical Hypertension in Practice. Tercüme: Sansoy V. Uygulamada klinik hipertansiyon, İstanbul. Global yayın ajansı, 2004:1-103.3
2. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, WHO, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi: 22.01.2019).
3. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, ve ark. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*, 2016;34(6):1208-17.
4. Sayın Kasar K, Karadokovan A. Yaşlı Bireylerde Antihipertansif İlaç Kullanım Hatalarının İncelenmesi *Journal of Cardiovascular Nursing*, 2017;8(15):20-27.
5. DeSimone ME, Crowe A. Nonpharmacological approaches in the management of hypertension. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009; 21(4):189-96.
6. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action. 2003. Geneva, Switzerland, 2003 (Erişim Tarihi: 20.01.2019).
7. Ovayolu N, Ovayolu Ö. Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutları ile Kronik Hastalıklar. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitapevi; 2016.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germain G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536
9. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent T study) in 2003. *Journal of Hypertension*, 2005; 23(10): 1818-1823
10. Rajpura JR, Nayak R. Role of illness perceptions and medication beliefs on medication compliance of elderly hypertensive cohorts. *Journal of Pharmacy Practice*, 2014; 27 (1):19-24
11. Anadol Z, Dişçigil G. Hipertansif hastalarda tedavi uyumunu etkileyen faktörler. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 2009; 21(2):184-90.
12. Hacıhasanoğlu R. Hipertansiyonda tedaviye uyumu etkileyen faktörler *TAF Prev Med Bull*, 2009; 8(2): 167-172.
13. Velioglu P. Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar. Alaş Ofset, İstanbul, 1999; 372-399.
14. Karadokovan, A., & Eti Aslan F. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Adana: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010: 99-111
15. Hacıhasanoğlu R, Gözüm S, Çapık C, Morisky DE. Reliability and validity of the Turkish form of the eight-item Morisky medication adherence scale in hypertensive patients. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2014;14 (8):692-700.
16. Yassine M, Al-Hajje A, Awada S, Rachid, S, Zein S, Bawab W et al., Evaluation of medication adherence in Lebanese hypertensive patients. *Journal of epidemiology and global health*, 2016; 6(3), 157-167.
17. Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: response to authors. *Journal of clinical epidemiology*, 2011; 64: 255-257.
18. Efe D, Kocaöz S. Adherence to diet and fluid restriction of individuals on hemodialysis treatment and affecting factors in Turkey. *Jpan Journal of Nursing Science*, 2015 12(2):113-123.
19. Mert H, Özçakar H, Kuruoğlu E. A multidisciplinary special study module research: treatment compliance of patients with hypertension. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 2011;15 (1), 7-12. www.turkailehekderg.org
20. Wang W, Lau Y, Loo A, Chow A, Thompson DR. Medication adherence and its associated factors among Chinese community-dwelling older adults with hypertension. *Heart & Lung*, 2014;43, 278-83
21. Al-Ramahi R. Adherence to medications and associated factors: A cross-sectional study among Palestinian hypertensive patients. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 2015; 5(2), 125-32.
22. Kang DC, Tsang PM, Li W, Wang HX, Liu K., Griffiths SM, et al. Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in hong kong: a cross-sectional study. *International Journal of Cardiology*, . 2015;82, 250-57.
23. Ross S, Walker A, MacLeod MJ. Patient compliance in hypertension: Role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Hum Hypertens*, 2004; 18:607-13
24. Enlund H, Jokisalo E, Wallenius S, Korhonen M. Patient-perceived problems, compliance, and the outcome of hypertension treatment. *Pharm World Sci*, 2001;23:60-4
25. Busnello RG, Melchior R, Faccin, C, Vettori D, Petter J, Moreira LB, et al. Characteristics associated with the dropout of hypertensive patients followed up in an outpatient referral clinic. *Arq Bras Cardiol*, 2001;76:352-4.
26. Arparcı M, Kardefloğlu E, Yiğiner Ö, Özmen N, Cingözbay BY, Cebeci B.S. Sosyoekonomik düzeyi farklı bölgelerde bulunan iki sağlık ocağında takip edilen hipertansiyon hastalarının tedaviye uyum süreci ve değişik özelliklerinin karşılaştırılması. *TAF Prev Med Bull*, 2008;7:333-8.
27. Akgül C. Hipertansiyon hastalarında antihipertansif uyumun değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
28. Onat ŞŞ, Biçer S, Özgirgin N. Geriatrik hastalarda unutkanlık mı? Demans mı?: Bir olgu nedeni ile. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2013; 19:56-57. <http://dx.doi.org/10.4274/tod.95866>
29. Atlı T. Yaşlıda unutkanlığa yaklaşım. *Klinik Gelişim*, 2012; 25:24-28
30. Solmaz T, Akın B. Evde Yaşayan Yaşlılarda İlaç Kullanımı ve Kendi Kendine İlaç Kullanım Yetisi. *Turkish Journal Of Geriatrics*, 2009; 12(2):72-81.
31. Banning M. Older people and adherence with medication: A review of the literature. *International J Nursing Stud*, 2008; 45: 1550-1561.

ELDE KİTLE OLGULARINA YAKLAŞIMDA TENDON KILIFI DEV HÜCRELİ TÜMÖRÜN PREOPERATİF ÖN TANI SIKLIĞI VE NÜKSE ETKİSİ

The Effect of Tendon Sheath Giant Cell Tumor on Preoperative Pre-Diagnosis and Recurrence in the Management of Hand Mass

Kaan GÜRBÜZ¹(0000-0002-0144-5517), Yakup EKİNCİ¹(0000-0002-3190-0840), Sabri BATIN¹(0000-0002-0078-5122), Alper ÇIRAKLI²(0000-0002-9879-312X)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, elde kitle tanısıyla ameliyat edilen ve patolojik tanısı tendon kılıfı dev hücreli tümör (TKDHT) olarak rapor edilen olguların ön tanı ile uyumu ve ön tanının nüks etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında cerrahi olarak eksize edilen ve patoloji sonucu TKDHT gelen 58 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları taranarak veriler kaydedildi. Olgular yaş, cinsiyet, yön, lokalizasyon, ön tanı, patolojik hacim, takip süresi ve nüks açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Olguların kadın/erkek oranı 3/2; yaş ortalaması 44.81±18.14 yıl ve ortalama takip süresi 44.1±9.65 ay idi. 31 sağ ve 27 sol yerleşimli olan kitlelerin neredeyse tamamı fleksör yüzde lokalize idi. Kitlelerin patolojik hacmi ortalama 2.09±0,89 cm³ (0.08-12) iken nüks saptanan 5 olgunun (%8.62) kitle patolojik hacmi ise ortalama 2.46 cm³ (0.08-5.15) idi. Preoperatif ön tanısı bilinen olguların ancak %44,4'ünde patolojik tanı TKDHT idi.

Sonuç: El lokalizasyonlu kitle cerrahisinin, basit bir işlem olarak görülmesi sebebiyle preoperatif ön hazırlıkları çoğu zaman özensiz yapılmaktadır. Kitle ön tanısının klinik muayene ile sınırlandırılmayarak, tetkiklerden faydalanılmasının nüks oranlarını azaltacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Dev hücreli tümör; Yumuşak doku; Tendon kılıfı; Cerrahi; Nüks

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the diagnosis, compliance with the pre-diagnosis, and the effect of the pre-diagnosis recurrence of tendon sheath giant cell tumor (TSGCT) cases operated for hand mass.

Materials and Methods: Fifty-eight patients who underwent surgical excision between January 2013 and December 2015 and TSGCT as a result of pathology were evaluated retrospectively. Hospital record system and patient files were scanned and the data were recorded. The cases were evaluated in regarding as age, sex, side, localization, pre-diagnosis, pathological volume, follow-up time and recurrence. The data obtained were analyzed statistically.

Results: Female to male ratio was 3/2; the mean age of the patients was 44.81 ± 18.14 years and the mean follow-up was 44.1 ± 9.65 months. Almost all of the masses located at right hand in 31 cases. The mean pathologic volume of the masses was 2.09 ± 0.89 cm³ (0.08-12), whereas the mean mass pathology volume of the recurrent 5 cases (8.62%) was 2.46 cm³ (0.08-5.15). Only 44.4% of the patients with known pre-operative diagnosis were TSGCT.

Conclusion: Preoperative preparation of hand localized mass surgery is often sloppy because it is seen as a simple procedure. We suggest that preoperative clinical examination should be supported by radiological examination in order to reduce recurrence rates.

Keywords: Giant cell tumour; Soft tissue; Tendon sheath; Surgical treatment; Recurrence

¹Kayseri Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kayseri

²Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ordu

Kaan GÜRBÜZ, Uzm. Dr.
Yakup EKİNCİ, Uzm. Dr.
Sabri BATIN, Uzm. Dr.
Alper ÇIRAKLI, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Yakup EKİNCİ
Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, 38400, Develi, Kayseri, TÜRKİYE
Tel: +90 505 7454206
e-mail: belduya@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.01.2019

Kabul tarihi/Accepted: 04.07.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.519898

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):63-7
Bozok Med J 2020;10(1):63-7

Giriş

Tendon kılıfı dev hücreli tümörü (TKDHT) benign karakterde olup yavaş gelişim gösteren bir tümördür. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olup tendon kılıfının sinovyal hücrelerinden köken aldığı düşünülmektedir (1). En sık el yerleşimli olup, dirsek, ayak-ayak bileği, diz, kalça ve hatta omurga yerleşimli vakalar bildirilmiştir (2-4). Gangliyon kistinden sonra ikinci sıklıkta rastlanan el tümürüdür. Elde ise en sık parmakların fleksör yüzünde yerleşir (5). 30-50 yaş arasında ve kadınlarda sık görülür (6). Tanısı ultrasonografi (USG) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulur. Primer tedavisi cerrahi eksizyon olup nüks oranları literatürde farklılık göstermekle birlikte %10-20 arasındadır (7). Nüksün önlenmesi için lezyonun tamamının eksizyonu ve varsa uydu lezyonların çıkarılması gerekmektedir (8-11).

Bu çalışmada, elde kitle nedeniyle eksizyon yapılmış ve patoloji sonucu TKDHT olarak rapor edilen olguların, preoperatif ön tanılarının gerçeği ne kadar yansıttığı ve oluşan nüksleri önlemede ön tanının yeterli olup olmadığı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2013 ile Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimizde, cerrahi olarak eksize edilen ve patoloji sonucu TKDHT olan 63 olgu değerlendirildi. Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, etik kuruldan 2018/589 nolu karar ile çalışma onayı alındı.

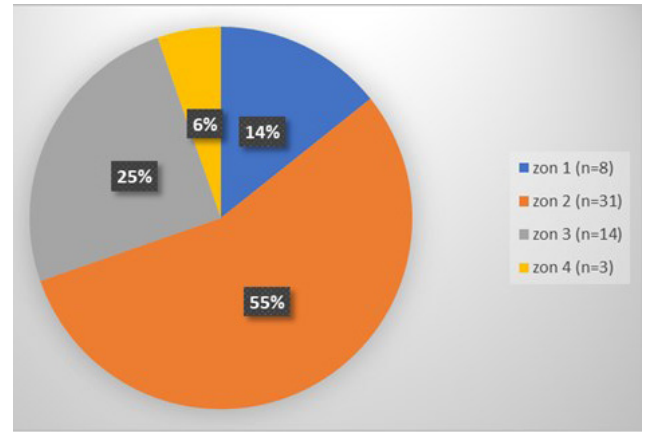
Hastane kayıt sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edilen tüm veriler, bilgisayar ortamında kayıt altına alındı. Ayak lokalizasyonlu 5 olgu çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya el lokalizasyonlu 58 olgu ile devam edildi. Olgular; yaş, cinsiyet, yön, lokalizasyon, preoperatif tetkiklerle konulan ön tanı, patolojik hacim, takip süresi ve nüks açısından değerlendirildi. Preoperatif radyolojik tetkikler ve raporları incelenerek kayıtlara göre konmuş olan ön tanıları belirlendi. Patoloji raporlarından tanı ve eksizyon materyalinin hacmi kayıt altına alındı.

Cerrahi ekibimiz tarafından değerlendirilen olgulara preoperatif hazırlıklar eksiksiz olarak yapıldı. Çalışmaya başlanıldığında 3 olguya nüks nedeniyle reoperasyon uygulanmış idi. Diğer 55 olgunun 2'sine takipleri

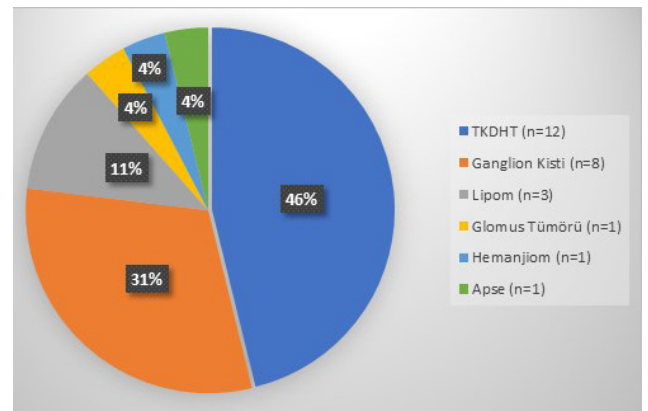
sırasında nüks gözlenmesi nedeniyle, nüks cerrahisi uygulandı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma (Standart Hata) ve ortanca (min-max) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 58 olgunun 35'i kadın, 23'ü erkek ve yaş ortalaması 44.81 ± 18.14 yıl idi. Ortalama takip süresi 44.1 ± 9.65 ay idi. Sağ/sol yerleşimi 31/27, kitlelerin ortalama patolojik hacmi 2.09 ± 0.89 cm³ (0.08-12) idi. Kitlelerin 56'sı el fleksör yüzünde lokalize iken yalnızca 2'si ekstensör yüz yerleşimli idi (Şekil 1).



Şekil 1. El fleksör yüz lokalizasyonlu olgu dağılımı (n=56)



Şekil 2. Olguların preoperatif ön tanıları (n=27)

27 olguya preoperatif ultrasonografi (USG) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılarak

ameliyat öncesi ön tanı konulduğu, bu ön tanıların ise patoloji sonucu ile kıyaslandığında, 12'sinin (%44.4) doğru, 15'inin (%55.6) yanlış tanıları olduğu tespit edildi. 12 olguya TKDHT ön tanısı konulurken ayrıca 8 ganglion kisti, 3 lipom, 1 fibrom, 1 glomus tümörü, 1 hemangiom ve 1 apse ön tanısı tespit edildi. 36 olguda ise preoperatif herhangi bir tetkik istenmediği saptandı. Nüks saptanan olgu sayısı 5 (%8.62) idi. Bu olguların 4'ünde preoperatif herhangi bir tetkik istenmediği, 1'inde preoperatif USG ile doğru tanı konulduğu gözlemlendi. Nüks olgularının lokalizasyon dağılımı; 3 olguda el fleksörü, 2 olguda el ekstensörü şeklinde idi. Nüks kitlelerinin ortalama patolojik hacmi 2.46 cm³ (0.08-5.15) idi.

TARTIŞMA

İlk olarak Chassaignac tarafından tanımlanan TKDHT, sinovyumdan köken aldığı düşünülen ganglion kistinden sonra elin en sık görülen ikinci tümördür (12). Elde daha çok volar ya da dorsal yerleşimli olduğu konusunda farklı çalışmalar mevcuttur (4,13,14). Ancak ayak bileği, diz, el ve ayak parmakları, omurga gibi tendon kılıfının bulunduğu her yerde görülebilir (2-4, 14).

TKDHT, genellikle lokalize yerleşimli, yavaş büyüme özelliğine sahip, iyi huylu bir tümördür (3). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Lezyonun gerçek bir neoplazm mı yoksa yumuşak doku travmasına sekonder inflamatuvar bir cevap mı olduğu halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (3,15). Bazı yazarlar yumuşak dokuda tekrarlayan travmalara sekonder gelişen inflamatuvar yanıtın ürünü olduğunu iddia etmektedir (4,6,8). Gerçek bir neoplazm olduğunu savunanların sayısı çok fazla olup; lezyonun nüksedebilme özelliği neoplazm iddiasını güçlendirmektedir (9-11).

Lezyon yumuşak kıvamlı olarak palpe edilebilse de kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Histopatolojik olarak kendi içinde; lokalize nodüler sinovit ve pigmente villonodüler sinovit olarak iki tipe ayrılır (16). En sık lokalize tip görülürken; diffüz tip nadir ancak genelde eklem içinde görülür (17). Histopatolojik incelemede ise fibröz doku elemanları, çok çekirdekli dev hücreler ve hemosiderin görülmektedir (Şekil 4-5) (12). Ayrıca mitoz oranı arttığı için malign tümörler ile karışabilmektedir. Fizik muayenede, kitle etkisine

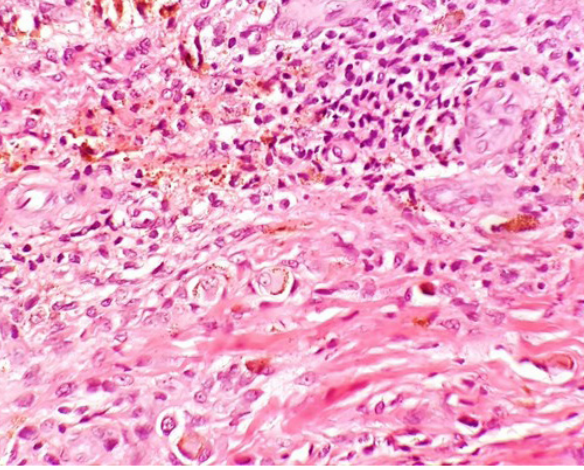
ve çevre dokuların erozyon etkisine bağlı semptom ve bulgular tespit edilir. Direkt grafide kemikteki baskıya bağlı olarak %10 olguda bulgu vermektedir. USG lezyonun tanınmasında yardımcıdır ancak yüksek duyarlılığına rağmen özgüllüğü düşüktür (18). MRG ise diğer yumuşak doku tümörlerinde olduğu gibi tanıya yardımcı, kitlenin komşu dokularla ilişkisini aydınlatmada önemli bir tetkiktir (16). Çalışmamızda da kayıtlara göre olguların ön tanısının USG ve MRG ile konduğuna rastladık. Ancak olguların önemli kısmında bu tetkiklerin yapılmadığını gözlemledik. Bu durumu, elde kitle ile polikliniklere başvuran hastaların muhtemel tanılarının "benign yumuşak doku tümörü" olması sebebiyle ileri tetkik yapılmaya ihtiyaç duyulmalarına bağlayabiliriz. Ayrıca retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, verilere hastane kayıt sistemi ve hasta dosyası kullanılarak ulaşıldığı için, dış merkezli tetkiklerin hasta dosyasında bulunmama ihtimali nedeniyle aslında bazı hastaların ön tanılarının bulunmasına rağmen bu verilere tarafımızca ulaşılamamış olması, çalışmamızın kısıtlayıcıdır.



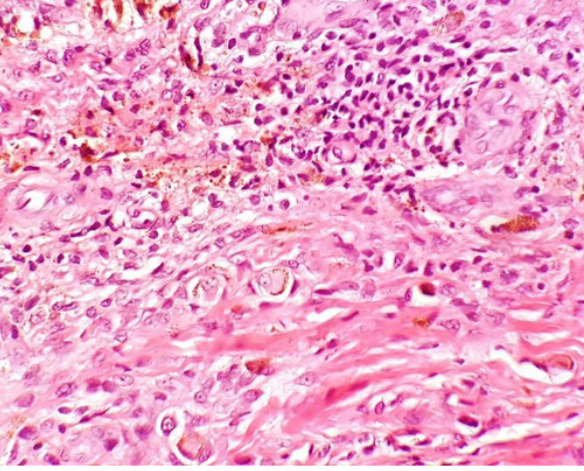
Şekil 3a. El 3. parmak yerleşimli kitlenin preoperatif görünümü.



Şekil 3b. El 3. parmak yerleşimli kitlenin intraoperatif görünümü.



Şekil 4. HEX200. Kollagenize stroma içerisinde sinovyal hücreleri, hemosiderin yüklü makrofajlar, lenfoid hücreler ve hisitositler izlenmektedir.



Şekil 5. HEX100. Kollagenize stroma içerisinde monoton görünümde stromal hücreler, multinükleer dev hücreler ve sol üstde daha belirgin olarak bir araya gelmiş köpüksü histiositler izlenmektedir.

Tümörün tedavisi cerrahi eksizyon olup temel amaç vital dokuların korunmasıdır. Nüks oranı %10-20'dir, bu oranın bazı çalışmalarda %40' lara kadar yükseldiği bildirilmiştir (7,11,18,19). Nüks, genellikle ilk 4-6 ay içerisinde gözlenir ve çoğunlukla yetersiz eksizyona bağlıdır. Literatürde nüks oranının düşürülmesi için dikkatli diseksiyon ve total eksizyon önerilmektedir (16). İnkomplet eksizyon en önemli risk faktörüdür (6,11,20). Çil ve ark. cerrahi eksizyon sırasında ameliyat

mikroskopu ya da cerrahi loop kullanılmasını ve nüksün sık görüldüğü ilk 4-6 ayda yakın takip edilmesi gerekliliğini önermiştir (21).

Bu tümörlerin bazıları agresif davranış gösterirler ve malign transformasyon gösterme potansiyelleri vardır (22). Potansiyel olarak agresif davranış gösterme eğilimi olduğu düşünülen lezyonlar geniş olarak eksize edilmelidir (8). Kant ve ark. yanlı ve yetersiz eksizyonun sonunda ampütasyona varan sonuçlar doğurabileceğini bildirilmektedir (23). Çalışmamızdaki nüks oranı %8.62 olup, literatürün altında bir orandadır.

Sonuç olarak; TKDHT' ün lokal agresif davranarak kemik, tendon, damar ve sinir dahil parmağı etkilemesi, total eksizyonunu zorlaştırır ve nükse zemin hazırlar. Bu sebeple TKDHT gibi nüks ihtimali olan kitleleri ayırabilmek amacıyla, preoperatif tanılamının istisnasız ve eksiksiz yapılması, nükslerle karşılaşma ihtimalini azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gibbons CL, Khwaja HA, Cole AS, Cooke PH, Athanasou NA. Giant-cell tumour of the tendon sheath in the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(7):1000-3.
2. Budny PG, Regan PJ, Roberts AH. Localized nodular synovitis: a rare cause of ulnar nerve compression in Guyon's canal. *J Hand Surg [Am]* 1992;17(4):663-4.
3. Agarwal PK, Gupta M, Srivastava A, Agarwal S. Cytomorphology of giant cell tumor of tendon sheath. A report of two cases. *Acta Cytol* 1997;41(2):587-9.
4. Reilly KE, Stern PJ, Dale JA. Recurrent giant cell tumors of the tendon sheath. *J Hand Surg [Am]* 1999;24(6):1298-302.
5. Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented villonodular synovitis (giant-cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(1):76-94.
6. Adams EL, Yoder EM, Kasdan ML. Giant cell tumor of the tendon sheath: experience with 65 cases. *Eplasty* 2012;12:e50.
7. Dartoy C, Fenoll B, Leroy JP, Dubrana F, Le Nen D, Jehannin B. Giant cell tumor of the tendon sheath of the long extensor muscle of the thumb in a 7-year-old child. *Ann Chir Main Memb Super* 1994;13(3):198-201.
8. Suresh SS, Zaki H. Giant cell tumor of tendon sheath: case series and review of literature. *Journal of hand and microsurgery* 2010;2(2):67-71.
9. O'Connell JX. Pathology of the synovium. *American journal of clinical pathology* 2000;114(5):773-84.
10. Bedir R, Balık MS, Sehitoglu I, Gucer H, Yurdakul C. Giant Cell Tumour of the Tendon Sheath: Analysis of 35 Cases and their Ki-67 Proliferation Indexes. *Journal of clinical and diagnostic research*

JCDR 2014;8(12):12-15.

11. Hamdi MF, Touati B, Zakhama A. Giant cell tumour of the flexor tendon sheath of the hand: analysis of 27 cases. *Musculoskeletal surgery* 2012;96(1):29-33.

12. Duman H, Zor F, Şengezer M. İkinci Parmak Volar Yüzünü ve Palmar Bölgeyi Tutan Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: Olgu Sunumu. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46(1):53-5.

13. Glowacki KA, Weiss AP. Giant cell tumors of tendon sheath. *Hand Clin* 1995;11(2):245-53.

14. Sawmiller CJ, Turowski GA, Sterling AP, Dudrick SJ. Extraarticular pigmented villonodular synovitis of the shoulder: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1997;335:262-67.

15. Pişkin A, Dabak N, Tomak Y, Acar T, Karaismailoğlu N, Gülman B. El Yerleşimli Tendon Kılıfı Dev Hücreli Tümör: 35 Hastanın Değerlendirilmesi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;24(1):1-5.

16. Suresh SS, Zaki H. Giant cell tumor of tendon sheath: case series and review of literature. *Journal of hand and microsurgery* 2010;2(2):67-71.

17. O'Connell JX. Pathology of the synovium. *American journal of clinical pathology* 2000;114(5):773-84.

18. Koutserimpas C, Kastanis G, Ioannidis A, Filippou D, Balalis K. Giant cell tumors of the tendon sheath of the hand: an 11-year retrospective study. *J BUON* 2018;23(5):1546-151.

19. Özkur E, Kiremitçi Ü, Erdemir AV, İncel P, Lenlebici C. Ayak Plantar Yüzü Tutan Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü. *Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 2015;23(2):166-8.

20. Kılıçarslan A, Tatlı Doğan H, Süngü N. Analysis of Cannibalism, Ki-67 And CD68 in Giant Cell Tumor of Tendon Sheath. *Bozok Med J* 2017;7(3):20-5.

21. Çil Y. Palmar bölge ve ikinci parmak volar yüzü tutan tendon kılıfının dev hücreli tümörü: olgu sunumu. *Marmara Medical Journal* 2010;23(3):373-6.

22. Noordanus RP, Hage JJ, van der Valk F. "Borderline" giant cell tumor of the tendon sheath in the hand: to amputate or not? Case report. *Scand. J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995;29(1):73-6.

23. Kant KS, Manav AK, Kumar R, Abhinav, Sinha VK, Sharma A. Giant cell tumour of tendon sheath and synovial membrane: A review of 26 cases. *J Clin Orthop Trauma* 2017;8(2):96-9.

ADENOİD VE TONSİL CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA SES PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Changes of Voice Parameters in Patients Who Underwent Adenoid and Tonsil Surgery

Yunus KANTEKİN¹(0000-0003-4332-725X), Haldun OĞUZ²(0000-0003-2106-4735), Necmi ARSLAN³(0000-0002-5650-1475), Eren TAŞTAN²(0000-0003-2870-7748), Münir DEMİRÇİ⁴(0000-0002-1577-4426)

ÖZET

Amaç: Ses ve sesini kullanarak iletişim kurabilmesi, insanoğlunu diğer tüm canlılardan ayıran en önemli özelliklerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, adenoidektomi ve adenotonsillektomi ameliyatı yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası ses analizlerinin yapılarak adenoid ve tonsil hipertrofinin ses özellikleri üzerine etkilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya adenoidektomi ameliyatı endikasyonu konulmuş yaşları 8 ile 17 arasında 15 hasta ve adenotonsillektomi ameliyatı endikasyonu konulmuş yaşları 8 ile 24 arasında 15 hasta olmak üzere toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait akustik veriler operasyondan bir gün önce ve operasyondan 3 hafta sonra aynı hekim tarafından ve sabit ortam koşullarında ses korumalı bir odada kaydedildi. Ses kayıtlarına ait akustik parametreler Praat yazılımı kullanılarak kişisel bir bilgisayarda değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki tüm hastalar (n=30) ve kız hastalar zamana göre tüm ses kayıtları analiz edildiğinde preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Erkek hastaların (n=10) preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler analiz edildiğinde sadece ses şiddetinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: Adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastalarda vokal rezonansın değişmesi ile akustik analiz parametrelerinde değişiklik olabileceğini ve objektif veriler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Akustik analiz parametrelerinden hangisinin adenoidektomi ve adenotonsillektomi hastalarında daha spesifik olabileceğine dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcük: Adenoidektomi; Tonsillektomi; Ses analizi

ABSTRACT

Aim: The ability to communicate using voice is one of the most important characteristics that distinguishes human beings from all other living things. The aim of this study is to investigate the effects of adenoid and tonsil hypertrophy on voice characteristics by performing pre- and postoperative sound analysis in patients undergoing adenoidectomy and adenotonsillectomy.

Material and Method: A total of 30 patients were included in the study. 15 patients age between 8 and 17 that were indicated adenoidectomy surgery and 15 patients ages between 8 and 24 that were indicated adenotonsillectomy surgery were included in the study. Acoustic data of the patients were recorded in a sound protected room by the same physician one day before the operation and 3 weeks after the operation. The acoustic parameters of the sound recordings were evaluated on a personal computer using the Praat software.

Results: When all the patients in the study group (n = 30) and all female patients were analyzed according to the time, changes in the preoperative and postoperative sound parameters were statistically significant (p <0.05). When changes in preoperative and postoperative sound parameters of male patients (n = 10) were analyzed, only the decrease in volume was found statistically significant.

Conclusion: In patients with adenoidectomy and adenotonsillectomy, changes in vocal resonance may indicate changes in acoustic analysis parameters and be used as objective data. More extensive studies are needed to determine which acoustic analysis parameters may be more specific in adenoidectomy and adenotonsillectomy patients.

Key Words: Adenoidectomy; Tonsillectomy; Voice analysis

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, KBB Anabilim Dalı, Yozgat

²Serbest Hekim

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Anabilim Dalı Ankara

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Anabilim Dalı Ankara

Yunus KANTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Haldun OĞUZ, Prof. Dr.
Necmi ARSLAN, Doç. Dr.
Eren TAŞTAN, Doç. Dr.
Münir DEMİRÇİ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Yunus KANTEKİN
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Yolu 7. Km
66100 - Yozgat / Turkey
Tel: +90 354 2127060
e-mail:
ykantekin@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 03.02.2019
Kabul tarihi/Accepted: 05.04.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.521561

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):68-74
Bozok Med J 2020;10(1):68-74

GİRİŞ

Ses ve sesini kullanarak iletişim kurabilmesi, insanoğlunu diğer tüm canlılardan ayıran en önemli özelliklerinden biridir. Ses, her bireyin ayırıcı özelliklerinden biridir (1). Bireyin kendini ifade etme yollarından belkide en önemlisi olan dil ve konuşma ile ilgili bozukluklar, kişiyi sosyal ve psikolojik olarak olumsuz etkilemekte ve bireyler arası iletişimi engellemektedir.

Ses, oluşumunda rol alan anatomik bölgelerin ve fizyolojik sistemlerin karşılıklı etkileşimi sonucu oluşan karmaşık bir akustik fenomendir (2). Son yıllarda geliştirilen bilgisayar destekli analizler sonucu vokal fonksiyonların objektif olarak ölçülebilirliği sağlanmış, bu sayede normal ve patolojik sese yaklaşım kulak burun boğaz disiplini içerisinde hızla popüler olmuştur. Emosyonel durum, sigara dumanı gibi iritan/toksik gaz inhalasyonu, vokal tikler, dehidratasyon gibi faktörler sağlıklı bir insanda ses kalitesinde bozulmalara neden olabilir.

Çocukluk çağıının en sık karşılaşılan hastalıkları olan ve sıklıkla cerrahi tedaviye başvuru kronik tonsilit ve adenoid hipertrofisi de çocuklarda ses bozukluklarının temelini oluşturabilir (3). Bu hastalıklar, kişinin normal nazal solunumunu tıkayarak oral solunuma neden olmaktadır. Hastaların en belirgin semptomları uykuda ağız solunumu ve horlama, obstrüksiyonun şiddetine göre değişen oranlarda da gündüz ağızdan nefes almadır (4). Bilindiği üzere ağız solunumu normal burun solunumuna göre üst solunum yollarında nem dengesini bozan ve dehidratasyona neden olan bir durumdur. Ayrıca hipertrofik tonsil ve adenoidin üst solunum yollarının kesit alanını daraltarak vokal rezonansa etkileri de mevcuttur (5).

Adenotonsillektomi çocukluk çağıında en sık yapılan ameliyatlar arasında yer almaktadır (6,7). Bu kadar sık uygulanmakta olan bir ameliyatın, daha sonra oluşturacağı olumlu ve olumsuz etkilerinin detaylı bir şekilde açıklığa kavuşturulması son derece önemli bir konudur.

Bu çalışmanın amacı, adenoidektomi ve adenotonsillektomi ameliyatı yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası ses analizlerinin yapılarak

adenoid ve tonsil hipertrofisinin ses özellikleri üzerine etkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, hastanemiz etik kurulunun 0387 karar sayılı izniyle Ağustos 2010 ile Kasım 2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışmaya adenoidektomi ameliyatı endikasyonu konulmuş yaşları 8 ile 17 arasında değişen 15 hasta ve adenotonsillektomi ameliyatı endikasyonu konulmuş yaşları 8 ile 24 arasında değişen 15 hasta olmak üzere toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 10'u (%33,3) erkek 20'si (%66,6) kızdır. Erkek hastaların yaş ortalaması 12,5±1,2 kız hastaların yaş ortalaması 14,1±1,6'dır.

Çalışmada yeterli medikal tedaviye rağmen yılda 3 ya da daha fazla tonsil/adenoid enfeksiyonu geçiren, horlama, ağzı açık uyuma öyküsü olan, büyüme geriliği, halitosis, beslenme sıkıntısı tarifleyen ve muayenede hipertrofik ve kronik enfekte palatin tonsilleri ve adenoidleri saptanan hastalara tonsillektomi ve adenoidektomi endikasyonu konmuştur.

Tüm hastaların rutin KBB muayeneleri yapılmış, endoskopik burun ve nazofarinks muayenesi yapılarak obstrüksiyona yol açacak nazal septal deviasyonu olanlar, alerjik hastalığı olanlar, akut ve kronik sinüzit hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara fiberoptik endoskopik yöntemle larinks muayenesi yapılarak organik bozukluk tespit edilenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen çocukların ailelerine çalışma hakkında hem yazılı hem de sözel olarak bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

Hastalara ait akustik veriler operasyondan bir gün önce ve operasyondan 3 hafta sonra aynı hekim tarafından ve sabit ortam koşullarında ses korumalı bir odada kaydedildi. Hastaların operasyonları aynı ekip tarafından yapıldı. Amerikan Ulusal Ses ve Konuşma Merkezi'nin önerilerince, hastalardan ses örneği almak için, rahat hissettikleri perdede, sabit ses şiddetinde, sırasıyla 5 saniye boyunca /a/, /e/, /ı/, /i/, /o/, /ö/, /u/, /ü/ sesini çıkartmaları istendi. Kafadan sabitlenen mikrofona

(Divas, Xion, Berlin), aerodinamik gürültüyü azaltmak için hastanın ağızından 35 cm uzağa ve 300 açıyla yerleştirildi. Ses kayıtlarına ait akustik parametreler Praat yazılımı (Version 5.1.07, Paul Boersma and David Weenink, Phonetic Sciences Department, University of Amsterdam, the Netherlands) kullanılarak kişisel bir bilgisayarda değerlendirildi. Fonasyonun başlaması ve sonlanması sırasındaki düzensizlikleri değerlendirme dışında bırakmak için ses örneğinin 3 saniyelik dengeli orta segmenti değerlendirildi. Her hasta için lokal jitter (J Local), mutlak jitter (Jabs), göreceli ortalama perturbasyon jitter (Jrap), period perturbasyon bölümü (Jppq), lokal shimmer (S local), dB shimmer (SdB), amplitude perturbasyon bölümü 3 (Sapq3) shimmer amplitude perturbasyon bölümü 5 (Sapq5), shimmer genlik perturbasyon bölümü 11 (Sapq11), Shimmer dda, ortalama harmonik-gürültü oranı (HNR) ve gürültü-harmonik oranı (NHR) değerleri elde edildi. Verilerin analizi IBM SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklerarası ayrılış) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Araştırmada, gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılan veriler için Independent Samples t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki tüm hastalar (n=30) zamana göre tüm ses kayıtları (8 sese ait tüm kayıtlar) analiz edildiğinde preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastaların Jitter local, Jitter rap, Jitter ppq5, Jitter ddp, Shimmer local, Shimmer local db, Shimmer apq3, Shimmer apq5, Shimmer apq11, Shimmer dda, Noise to Harmonics Ratio (NHR), Harmonics to Noise Ratio (HNR) değerleri zamana göre analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Erkek hastaların (n=10) preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir. Erkek hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri analiz edildiğinde sadece ses şiddetinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 1. Tüm hastalar zamana göre ses parametrelerindeki değişiklikler

	Ameliyat Öncesi Ortalama±SD	Ameliyat Sonrası Ortalama±SD	* ($p<0,05$)
P mean	262.330±42.077	267.057±41.633	
Jitter local	0.408±0.259	0.349±0.183	*
Jitter rap	0.239±0.159	0.204±0.115	*
Jitter ppq5	0.247±0.152	0.209±0.104	*
Jitter ddp	0.716±0.478	0.612±0.345	*
Shimmer local	7.752±3.860	6.994±3.174	*
Shimmer local db	0.700±0.343	0.636±0.284	*
Shimmer apq3	3.799±1.974	3.466±1.630	*
Shimmer apq5	5.086±2.773	4.520±2.192	*
Shimmer apq11	7.071±5.387	6.058±2.632	*
Shimmer dda	11.399±5.923	10.402±4.887	*
Noise to Harmonics Ratio	0.037±0.042	0.026±0.025	*
Harmonics to Noise Ratio	17.240±4.511	18.047±0.767	*
Decibel	52.416±5.531	52.236±5.505	

Kız hastaların (n=20) preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler Tablo 3'de gösterilmiştir. Kız hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri analiz edildiğinde P mean, Jitter local, Jitter rap, Jitter ppq5, Jitter ddp, Shimmer local, Shimmer local db, Shimmer apq3, Shimmer apq5, Shimmer apq11, Shimmer dda, Noise to Harmanics Ratio, Harmonics to Noise Ratio değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 2. Erkeklerde preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler

	Ameliyat Öncesi Ortalama±SD	Ameliyat Sonrası Ortalama±SD	* ($p<0,05$)
P mean	240.157±54.096	234.098±47.021	
Jitter local	0.352±0.274	0.359±0.214	
Jitter rap	0.201±0.170	0.206±0.133	
Jitter ppq5	0.212±0.156	0.215±0.126	
Jitter ddp	0.598±0.511	0.618±0.400	
Shimmer local	5.908±3.206	6.553±2.411	
Shimmer local db	0.537±0.284	0.603±0.227	
Shimmer apq3	2.877±1.677	3.165±1.283	
Shimmer apq5	3.754±2.286	4.160±1.744	
Shimmer apq11	5.418±3.184	5.875±2.063	
Shimmer dda	8.631±5.031	9.496±3.850	
Noise to Harmanics Ratio	0.022±0.028	0.024±0.021	
Harmonics to Noise Ratio	19.124±4.149	18.340±3.530	
Decibel	56.447±5.507	53.420±7.271	*

Tablo 3. Kız hastalarda preoperatif ve postoperatif ses parametrelerindeki değişiklikler

	Ameliyat Öncesi Ortalama±SD	Ameliyat Sonrası Ortalama±SD	* ($p<0,05$)
P mean	271.401±32.041	280.540±30.326	*
Jitter local	0.431±0.250	0.344±0.169	*
Jitter rap	0.254±0.152	0.203±0.106	*
Jitter ppq5	0.262±0.148	0.207±0.094	*
Jitter ddp	0.764±0.457	0.610±0.320	*
Shimmer local	8.506±3.859	7.175±3.428	*
Shimmer local db	0.766±0.344	0.650±0.303	*
Shimmer apq3	4.177±1.966	3.588±1.740	*
Shimmer apq5	5.631±2.776	4.666±2.340	*
Shimmer apq11	7.747±5.938	6.133±2.834	*
Shimmer dda	12.532±8.899	10.772±5.217	*
Noise to Harmanics Ratio	0.043±0.045	0.027±0.026	*
Harmonics to Noise Ratio	16.470±4.437	17.927±3.863	*
Decibel	50.766±4.633	51.752±4.530	*

TARTIŞMA

Adenotonsillektomi KBB uzmanları tarafından yapılan en sık cerrahilerden biridir. Özellikle sesini kullanan insanlarda cerrahi sonrası ses değişikliği hasta ve hasta yakınlarında endişeye neden olmaktadır. Adenotonsillektomi ya da tonsillektomi sonrası ses karakteristiklerindeki değişikliklerin tanımlanması genellikle subjektif ölçümlere dayanmaktadır. Akustik analiz yapılması sesin daha objektif değerlendirilmesini sağlar.

Akustik analiz istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlayan, objektif veriler ve rakamsal değerler veren değerli bir yöntemdir (8,9). Temel frekans (Fo), frekans pertürbasyonları (jitter), amplitüd pertürbasyonları (shimmer), HNR gibi parametrelerin ölçümleri tedavi öncesi ve sonrasında ses kalitesini objektif olarak değerlendirmek için birçok çalışmada kullanılmıştır (8). Jitter ve shimmer parametrelerinin ölçümleri, ses sinyalinde yer alan perde ve amplitüdeki irregülariteyle ilişkili olan pürüzlü ses kalitesini yansıtmaktadırlar (9). Önceki çalışmalarda tonsiller hipertrofinin hipernazal konuşmaya neden olduğu belirtilmiştir. Subtelny ve Koeep-Baker hipertrofik tonsilin orofarengial rezonansta değişikliğe neden olduğunu belirtmişlerdir (10). Shprintzen ve ark. hipertrofik tonsilin farengial havayoluna girebileceğini ve konuşma rezonansında değişikliğe neden olacağını bildirmişlerdir (11). Hipertrofik tonsil ve adenoid dokusu nazofarinks hava girişini tıkar ve yumuşak damağın mobilitesini etkiler. Konuşma sırasında velofarenks yetmezliğinde hiprenazal konuşma veya rinolali aperta ortaya çıkar (12). Yapılan bazı çalışmalarda tonsillektominin hipernazal konuşmanın elimine edilmesinde küratif olduğunu belirtilmiştir (13,14).

Jitter, vokal kord vibrasyonlarındaki mikrodüzensizliğin temel ölçüm değerlerinden birisidir (15). Temel frekansta iki siklus arası kısa süreli pertürbasyonu gösterir. Jitter, ses kısıklığı olarak algılanan patolojinin en önemli korelasyon gösteren fiziksel parametrelerden biri olarak kabul edilir (16). Subramaniam V ve ark.'nın hastalara /a/ sesli harfini söyleterek yaptıkları 20 vakalık bir çalışmada tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan hastalarda jitter değerlerinin preoperatif ve postoperatif farklı

olduğunu fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (17). Parsa ve ark. normal ve disfonili ses ayırımında jitterin en az değerli test olduğunu belirtmişlerdir (18). İlk ve ark. 10 hastaya /a/, /e/, /i/ ve /o/ harfleri söyleterek yaptıkları bir çalışmada hastaların jitter değerlerinde bir değişiklik bulamadıklarını ve aynı hastada jitter değerlerinin operasyon öncesi ve sonrası belirli bir aralıkta kaldığını belirtmişlerdir (19). Salami A ve ark. yaşları 4 ile 12 arasında değişen, adenotonsillektomi yapılan 40 hastaya preoperatif ve postoperatif /a/, /e/, /i/ harflerini söyleterek yaptıkları bir çalışmada hastaların postoperatif jitter değerlerinde kontrol grubuna göre azalma gördüklerini ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Sadece tonsillektomi yapılan hastalarda ise postoperatif daha az bir değişiklik olduğunu ve bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda jitter değerleri karşılaştırıldığında preoperatif ve postoperatif Jitter local, Jitter rap, Jitter ppq5, Jitter ddp değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Erkek hastaların preoperatif ve postoperatif jitter değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kız hastaların preoperatif ve postoperatif jitter değerleri karşılaştırıldığında Jitter local, Jitter rap, Jitter ppq5, Jitter ddp değerlerinde azalma görüldü ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Shimmer, sesin iki siklus arasındaki kısa süreli amplitüd pertürbasyonlarını ifade eder.

Vokal kordlar arasındaki temasın azalmasıyla artar (15). Deal RE ve Parsa V ve ark. shimmer değerinin disfoni ciddiyetini belirlemede daha iyi prediktif değer olduğunu belirtmişlerdir (18,21). Subramaniam V ve ark. hastalara /a/ sesli harfini söyleterek yaptığı bir çalışmada tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan hastalarda Shimmer değerlerinin azaldığını ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır (17). Salami A ve ark. adenotonsillektomi yapılan hastalara preoperatif ve postoperatif /a/, /e/, /i/ harflerini söyleterek yaptıkları bir çalışmada hastaların postoperatif Shimmer değerlerinde kontrol grubuna göre azalma gördüklerini ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (20). Bizim

çalışmamızda tüm hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri karşılaştırıldığında Shimmer local, Shimmer local db, Shimmer apq3, Shimmer apq5, Shimmer apq11, Shimmer dda değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kız hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri karşılaştırıldığında Shimmer local, Shimmer local db, Shimmer apq3, Shimmer apq5, Shimmer apq11, Shimmer dda değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Erkek hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri karşılaştırıldığında ise shimmer değerlerinde artış görüldü fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Gürültü/Harmonik Oranı (NHR), harmonik olmayan enerjinin spektral enerjiye oranının ortalamasıdır (15). Bu değer en çok, ses sinyalinde perseptüel olarak gürültülük ya da pürüzlülük olarak tarif edilen patolojilerle korelasyon gösterir ve ses sinyalindeki nefeslilikle ilgili objektif bir bilgi verir (22). Subramaniam V ve ark. hastalarda /a/ sesli harfini söyleterek yaptıkları bir çalışmada tonsillektomi ve adenotonsillektomi yapılan hastalarda HNR değerlerinde postop artış bulduklarını fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (17). Salami A ve ark. adenotonsillektomi yapılan hastalara preoperatif ve postoperatif /a/, /e/, /i/ harflerini söyleterek yaptıkları bir çalışmada hastaların postoperatif NHR değerlerinde kontrol grubuna göre azalma gördüklerini ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda tüm hastaların preoperatif ve postoperatif ses parametreleri zamana göre karşılaştırıldığında HNR değerindeki artma ve NHR değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kız hastaların ses parametreleri preoperatif ve postoperatif ses parametreleri karşılaştırıldığında HNR değerindeki artma ve NHR değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Erkek hastaların preoperatif ve postoperatif HNR değerleri karşılaştırıldığında HNR değerlerinde azalma olduğu görüldü.

Sonuç olarak adenoidektomi ve adenotonsillektomi olan hastalarda vokal rezonansın değişmesi ile akustik analiz parametrelerinde değişiklik olabileceğini ve objektif veriler olarak kullanılabileceğini

göstermektedir. Akustik analiz parametrelerinden hangisinin adenoidektomi ve adenotonsillektomi hastalarında daha spesifik olabileceğine dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sataloff R, Spiegel JR. Care of the professional voice. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24:1093-124
2. Dejonckere P. Perceptual and laboratory assesment of dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33 (4):731-50
3. Isshiki N. Vocal mechanics as the basis for phonosurgery. *Laryngoscope*. 1998;108 (12):1761-6
4. Alan D, Kornblut A: Non neoplastic diseases of the tonsils and adenoids. In, Paparella M, Shumrick D. A, Gluckman J. L, Meyerhof WL. *Otorhinolaryngology*. W. B. Saunders Company; Vol. 3 1991;2129-147
5. Sataloff R. The Human Voice. *Scientific American* 1992; 267 (6):108-15.
6. Bilgehan H: A grubu streptokokların oluşturdukları lokalize enfeksiyonlar. *Klinik Mikrobiyoloji*. Barış Yayınları; 1990;219-22
7. Bilgehan H: Bolaz, Nazofarenks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik inceleme. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Barış Yayınları;2.baskı. 1995:329-35
8. Dursun, G. Karamürsel, A., Sati, I. Ses kısıklığının ses spektrografisi ile objektif değerlendirilmesi. *Kulak Burun Bogaz ve Bas Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2003; 11: 92-98
9. Ulova V. Effects on voice by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256:312-315.
10. Subtelny JD, Koepp-Baker H. The significance of adenoid tissue in velopharyngeal function. *Plast Reconstr Surg*. 1956;17:235-250.
11. Shprintzen RJ, Sher AE, Croft CB. Hypertrophic speech caused by tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otolaryngol*. 1987;14 (1):45-56
12. W.P. Potts, Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children, *Am. J. Otolaryngol*. 13 (1992):259-64.
13. Witzel MA, Rich RH, Margal- Bacal F, Cox C. Velopharyngeal insufficiency after adenoidectomy: an 8 year review. *Int J Pediatr Otolaryngol*. 1986;11 (1):15-20
14. Fernandes DB, Grobbelaar AO, Hudson DA, Lentin R. Velopharyngeal incompetence after adenotonsillectomy in non cleft patient. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996;34 (5):364-67
15. Oguz H, Tunc T, Safak MA, Inan L, Kargin S, Demirci M, Objective Voice Changes in Nondysphonic Parkinson's Disease Patients, *J Otolaryngol*. 2006 Oct;35 (5):349-54
16. Baken RT. Vocal fundamental frequency. In Baken RT. *Clinical Measurement of Speech and Voice*. Boston: Collage -Hill Press;1987:125-96.
17. Subramaniam V, Kumar P. Impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on the acoustic parameters of the voice. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135 (10):966-69.
18. Parsa V, Jamieson DG. Identification of pathological voices using glottal voice measures. *J Speech Lang Hear Res*. 2000;43 (2):469-85.
19. İlk HG, Eroğul O, Satar B, Özkaptan Y. Effects of tonsillectomy on speech spectrum. *J Voice*. 2002;16 (4):580-86.

20. Mora R, Crippa B, Dellepiane M, Jankowska B. Effects of adenotonsillectomy on speech spectrum in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (2007) 71, 1299-304.
21. Deal RE, Emanuel FW. Some wave form and spectral features of vowel roughness. *J Speech Hear Res.* 1978;21 (2):250-64.
22. Mersomme D, Jamart J, Wery C, et al. Comparison between the GIRBAS scale and the acoustic and aerodynamic measures provided by EVA for the assesment of dysphonia following unilateral vocal fold paralysis. *Folia Phoniatr Logop* 2001; 53:317-25.

AKUT PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA GALECTİN-3

Galectin-3 in Patients with Acute Pulmonary Embolism

Mustafa ÇELİK¹(0000-0003-4102-1564), Ahmet AVCI²(0000-0002-8510-572X), Recep KARATAŞ³(0000-0002-3364-7586), Ahmet ERSEÇGİN⁴(0000-0002-1687-9481), Fikret KELEŞ⁵(0000-0003-1012-3875), Ahmet YILMAZ⁶(0000-0002-2753-1528), Fatmagül CAN⁷(0000-0001-8427-7696), Erdoğan SÖKMEN¹(0000-0002-8170-5912), Murat ERER¹(0000-0001-9381-5417)

ÖZET

Amaç: Pulmoner emboli (PE) göreceli olarak yaygın bir kardiyovasküler acil durumdur ve spesifik olmayan klinik tablo nedeniyle gözden kaçırılabilir zor bir tanıdır. PE patogenezi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, PE teşhisine yardımcı olabilecek klinik bir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Teorik olarak, Galectin-3'ün (Gal-3) prokoagulan etkisinden dolayı, PE patogenezinde rol alabileceği düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı, akut PE hastalarında Gal-3 düzeyinin önemini göstermek ve PE'nin ekokardiyografik özellikleri ile ilişkisini tanımlamaktır.

Yöntem: 2013 - 2014 tarihleri arasında ardışık 40 PE hastası (26 kadın, ort. Yaş 60.93 ± 14.28 yıl) ve 40 yaş uyumlu sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Gal-3, D-dimer ve Troponin I düzeyleri ölçüldü. PE ve kontrol grubundaki tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Bulgular: Gal-3 ve D-dimer düzeyleri PE'li hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (17.04 ± 6.6 ve 8.22 ± 4.9, p < 0.001) Gal-3 seviyeleri, D-dimer (r = 0.595, p < 0.001) ve Troponin I değerleri (r = 0.452, p < 0.001) ile anlamlı bir korelasyon gösterdi. Gal-3 seviyeleri ekokardiyografik parametrelerle anlamlı korelasyon gösterdi. ROC eğrisi analizinde, %82.5 duyarlılık ve %82.7 özgüllük ile akut PE tanısı için gereken seviye 11.43 ng / ml idi. Eğri altındaki alan % 95 CI 0.79-0.96 (p < 0.001) ile 0.88 idi.

Sonuç: Bu çalışmada akut PE'li hastalarda Gal-3'ün rolü gösterilmiştir. Gal-3, akut PE'yi teşhis etmek için kullanılabilir biyobelirteçler arasında yer alabilir. Ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Galectin-3; D-dimer; Akut pulmoner emboli; Biyomarker; Ekokardiyografi

ABSTRACT

Background: Pulmonary embolism (PE) is a relatively common cardiovascular emergency and it is a difficult diagnosis that may be missed because of non-specific clinical presentation. Although the pathogenesis of PE has been well described, there is a clinical need for biomarkers that can aid the diagnosis of PE. Theoretically, because of the procoagulant effect of Galectin-3 (Gal-3), this marker may play a role in the pathogenesis of PE. The aim of the present study is to show the significance of the level of Gal-3 in patients with acute PE and identify a relation to the echocardiographic features of PE.

Methods: Between 2013-2014, 40 consecutive PE patients (26 females, mean age 60.93±14.28 years) and 40 age-matched healthy controls were included in this study. Gal-3, D-dimer, and Troponin I were measured. All patients with PE and control subjects underwent transthoracic echocardiographic examination.

Results: Gal-3 and D-dimer levels were significantly higher in patients with PE when compared with controls (17.04±6.6 vs 8.22±4.9, p<0.001). Gal-3 levels showed a significant correlation with D-dimer (r=0.595, p<0.001) and Troponin I values (r=0.452, p<0.001). Gal-3 levels showed significant correlation with echocardiographic parameters. In the receiver operating characteristics (ROC) curve analysis, the level required for a diagnosis of acute PE with a sensitivity of 82.5% and specificity of 82.7% was 11.43 ng/ml. The area under the curve was 0.88 with a 95% CI of 0.79-0.96 (p < 0.001).

Conclusion: In the present study, we demonstrated the role of Gal-3 in patients with acute PE. Gal-3 can be used to diagnose acute PE.

Keywords: Galectin-3; D-dimer; Acute pulmonary embolism; Biomarker; Echocardiography

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye

²Kardiyoloji Bölümü, Özel Medikal Park Hastanesi, Bursa, Türkiye

³Kardiyoloji Kliniği, Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Aksaray, Türkiye

⁴Kardiyoloji Kliniği, Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

⁵Kardiyoloji Kliniği, Elazığ Eğitim Araştırma Hastanesi, Elazığ, Türkiye

⁶Kardiyoloji Bölümü, Karaman Devlet Hastanesi, Karaman, Türkiye

⁷Biyokimya Kliniği, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Türkiye

Mustafa ÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi,
Ahmet AVCI, Doç. Dr.
Recep KARATAŞ, Uzm. Dr.
Ahmet ERSEÇGİN, Uzm. Dr.
Fikret KELEŞ, Uzm. Dr.
Ahmet YILMAZ, Uzm. Dr.
Fatmagül CAN, Uzm. Dr.
Erdoğan SÖKMEN, Dr. Öğr. Üyesi,
Murat ERER, Dr. Öğr. Üyesi,

İletişim:
Doktor Öğretim Üyesi Mustafa ÇELİK,
Kervansaray Mahallesi, 2019. Sokak,
No:1, 40100, Merkez, Kırşehir.
Tel: +905056228305
e-mail:
muscelik50@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.02.2019
Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.526355

Bozok Tıp Derg 2020;9(1):75-82
Bozok Med J 2020;9(1):75-82

Giriş

Pulmoner emboli (PE) nispeten yaygın bir kardiyovasküler acil durumdur. Kalp krizi ve inme sonrası kardiyovasküler hastalıklardan en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir (1). PE hastalarında %5-10 şok veya hipotansiyon izlenmektedir. Vakaların yaklaşık % 50'sinde şok gelişmeden, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu veya yaralanma laboratuvar bulguları kötü prognozu gösterir (2). PE spesifik olmayan klinik tablo nedeniyle tanısı zor bir hastalıktır. Bununla birlikte, erken tanı önemlidir çünkü acil tedavi oldukça etkilidir. PE'nin hasta ile ilişkili risk faktörleri arasındaki etkileşimin sonucu meydana geldiği kabul edilmektedir (3,4). Hastalığı teşhis etmek için kullanılan birkaç laboratuvar ve görüntüleme tanı testi vardır. PE'nin patogenezi iyi tanımlanmış olmasına rağmen, PE'yi teşhis edebilecek ideal bir biyobelirteç yoktur. Galektin 3 (Gal-3), fibrozis ve inflamasyonda önemli bir düzenleyici rol oynadığı anlaşılan β -galaktosid bağlayıcı bir lektindir (5,6). Ek olarak, insan trombosit aktivasyonunda ve fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Trombosit agregasyonunu ve ATP salımını indüklemek için ADP veya trombin ile sinerjize eder. P-selektinin regülasyonunu ve GP IIIa ekspresyonunu indükler. Lökosit-trombosit agregatlarının oluşumunu destekler (7). Gal-3'ün yüksek plazma konsantrasyonlarının artmış vasküler risk ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (8,9). Venöz tromboz, patogenezinde trombüs aktivasyonu ve inflamasyonun önemli rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Gal-3'ün venöz trombozdaki rolü daha önce araştırılmıştır ancak PE ile ilişkisi değerlendirilmemiştir (10). Teorik olarak Gal-3'ün prokoagülan etkisi nedeniyle PE'nin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, akut PE'li hastalarda Gal-3 düzeyinin önemini göstermek ve PE'nin ekokardiyografik özellikleri ile olan ilişkisini tanımlamaktır.

MATERYAL-METOD

Çalışma popülasyonu:

Akut PE ve sağlıklı gönüllülerden oluşan prospektif, tanımlayıcı ve kontrollü bir çalışmadır. Ocak 2013-Temmuz 2014 arasında Avrupa Kardiyoloji Derneği rehberine göre yeni tanı almış PE olan tüm hastaların detayları kaydedildi. Çalışmaya 40 PE olgusu ve yaş ile uyumlu 40 gönüllü sağlıklı kontrol dahil

edildi. Dışlama kriterleri: akut koroner sendrom, akut veya kronik kalp yetmezliği, ciddi kalp kapak hastalığı öyküsü, serebrovasküler olaylar, maligniteler ve anemi olarak belirlendi. Aritmi veya uygunsuz ekokardiyografik görüntü kalitesi olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan rıza ve sözlü onayı alındı. Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Pulmoner emboli tanısı:

D-dimer PE şüphesi olan tüm hastalarda ölçüldü. D-dimer düzeyi yüksek olan hastalara acil servise girişte pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) uygulandı. PE, kontrastlı pulmoner BT ile en az segmental pulmoner arterde tromboemboli görüntülediğinde teşhis edildi.

Ekokardiyografi:

PE ve kontrol grubundaki tüm hastalara 1,5-4,6 MHz prob (Vivid E9 sistemi GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norveç) kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. PE tanısı koyulan tüm olgulara başvuru anında ekokardiyografi yapıldı. Standart sağ ventrikül (RV) görünümüleri kullanılarak RV ebadı ve fonksiyonu değerlendirildi. Sol ventrikül (LV) ve RV end-diyastolik çapı (RVEDD), geç diyastolde (elektrokardiyogram R dalgası ile tanımlanır) mitral ve triküspit kapak uçları düzeyinde apikal 4 boşluk görünümünde ölçüldü. RV fraksiyonel alan değişimi (RVFAC), RV'nin end-diyastolik ve end-sistolik alanlarındaki değişikliği kullanılarak apikal 4 boşluk görünümünden hesaplandı. Triküspit anulus sistolik düzlem değişimi (TAPSE), bir M-mod imleci triküspit anulus içerisine yerleştirilerek elde edildi ve anulusun sistolik periyod boyunca boyuna hareket mesafesi ölçüldü. RV miyokard performans (Tei) indeksi, izovolumik gevşeme süresi ve izovolumik kasılma süresi ile RV'nin ejeksiyon süresinin oranı olarak tanımlandı. Sağ atriyumun (RA) görüntülenmesi için birincil transtorasik pencere apikal 4 boşluk görünümüdür. Bu pencereden RA alanı planimetri ile ölçüldü. Pulmoner arter sistolik basıncı (sPAP), triküspid yetersizliği jetinin maksimum sürekli dalga doppler hızının yanı sıra, inferior vena kavanın büyüklüğü ve solunum sırasında kaval çapındaki değişim derecesine göre tahmini RA basıncı ile hesaplandı. Ekokardiyografi tüm hastalara aynı kardiyolog tarafınca uygulandı. Tüm standart geleneksel ekokardiyografik değerlendirmeler

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin yayınlanmış kriterlerine göre yapıldı.

Kan örnekleme ve toplama protokolü:

BT ile PE tanısı konduktan sonra periferik venöz kan koroner bakım ünitesine ya da acil servise girişte tüplere alındı. Örnekler alındıktan sonra 1 saat içerisinde laboratuarda 3000 x g'de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -80°C'de saklandı. Gal-3 konsantrasyonları, bir enzime bağlı immünosorbent tahlili (BG Medicine, Waltham, Massachusetts) kullanılarak ölçüldü. D-dimer, plazma kreatinin, kan hücresi sayısı ve troponin I düzeyleri de ölçüldü.

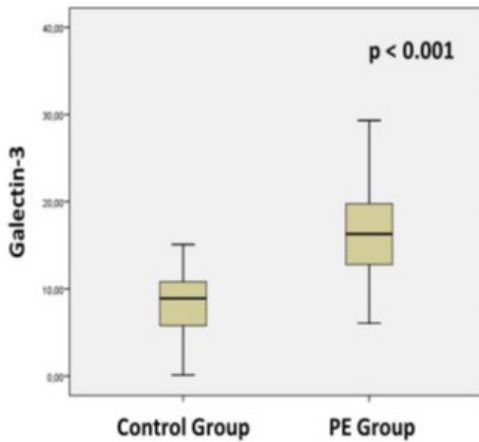
İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler için SPSS 18.0 Windows kullanıldı (SPSS, Chicago, Illinois, ABD). Verilerin normal dağılımı (parametrik veya parametrik olmayan) Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik değişkenlerin karşılaştırması Student t testi ile yapıldı. Parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kantitatif veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Grupların demografik özellikleri ve komorbiditeleri ile karşılaştırılması χ^2 testi ile yapılmıştır. Ekokardiyografik ölçümlerin Gal-3 seviyeleri ile ilişkisi Spearman sıra korelasyon testi ile değerlendirildi. ROC eğrisi analizi kullanılarak ek kesme

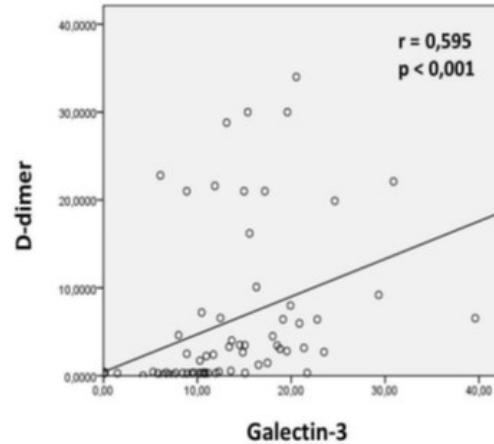
noktalarının keşif değerlendirmesi yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

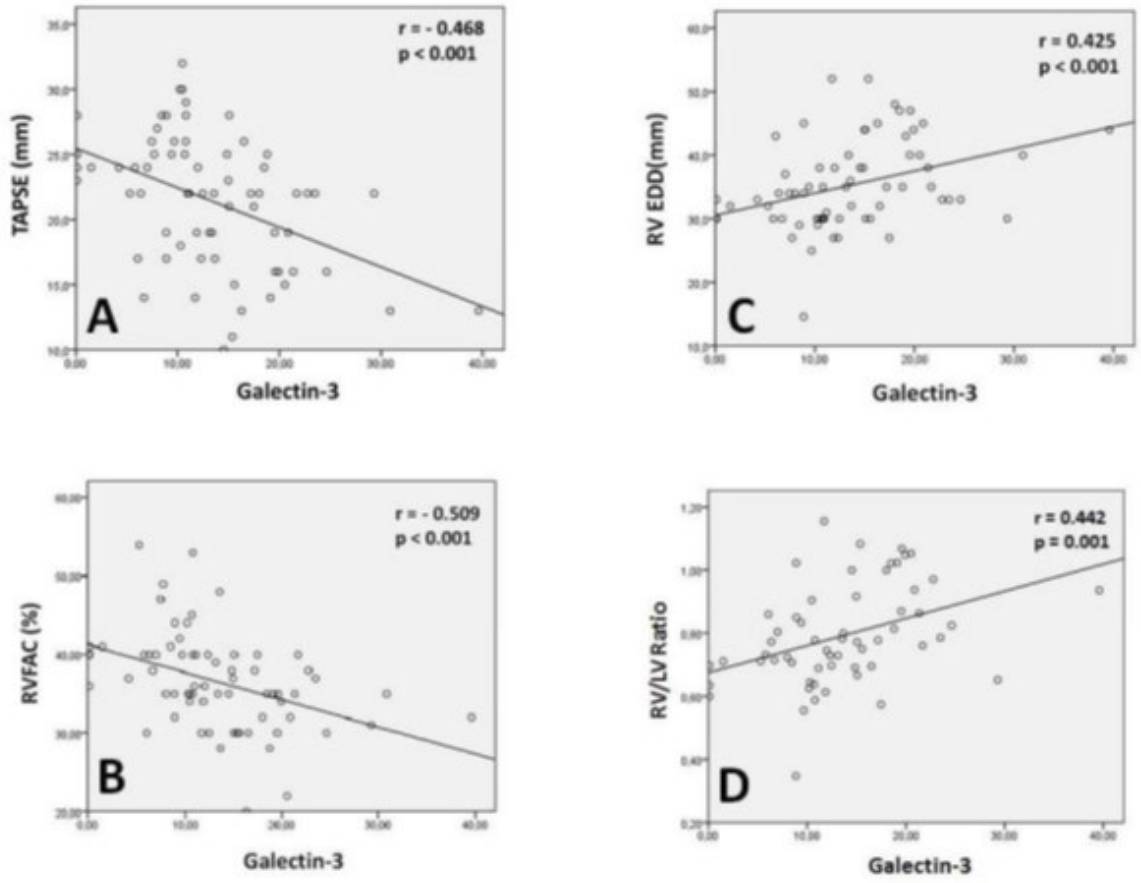
PE ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama yaş 60.93 ± 14.28 yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Yaygın olarak altta yatan etiolojiler: immobilizasyon, yakın zamanda operasyon öyküsü, venöz tromboemboli öyküsü ve serebrovasküler olaylardı. Ekokardiyografik parametreler (RV fonksiyonları, RV boyutları, RA alanı ve sPAP) PE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklıydı. Gal-3 ve D-dimer düzeyleri PE'li hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksekti (her iki p değerinde < 0.001) (Tablo 1) (Şekil 1). Gal-3 ve D-dimer seviyeleri anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0.595$, $p < 0.001$) (Şekil 2). Gal-3 seviyeleri Troponin I değerleri ile anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0.452$, $p < 0.001$). Gal-3 seviyesi tüm ekokardiyografik parametreler ile anlamlı korelasyon gösterdi. (TAPSE ($r=0.468$, $p < 0.001$), RVFAC ($r=0.509$, $p < 0.001$), RV EDD ($r=0.425$, $p < 0.001$), RV / LV Oranı ($r=0.442$, $p = 0.001$)) (Şekil 3). Gal-3 seviyeleri ve sPAP iyi korelasyon gösterdi ($r=0.572$, $p < 0.001$) (Şekil 4). ROC eğrisi analizinde % 82.5 duyarlılık ve % 82.7 özgüllük ile akut PE tanısı için gerekli seviye 11.43 ng / ml idi. Eğri altındaki alan % 95 CI 0.79-0.96 ($p < 0.001$) ile 0.88'di (Şekil 5).



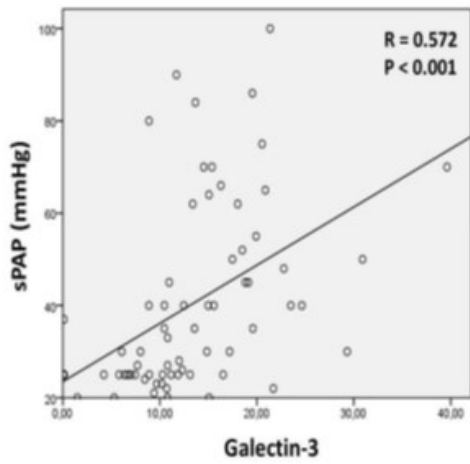
Şekil 1: Çalışma grupları arasındaki Galectin-3 seviyeleri



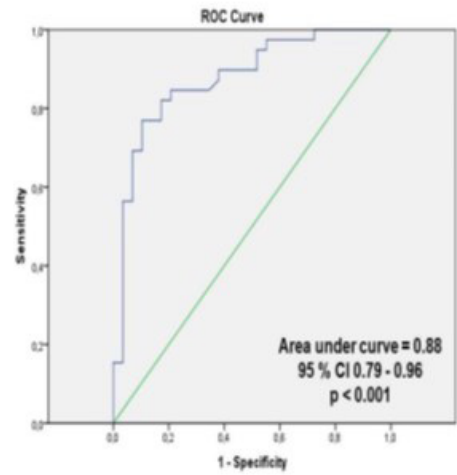
Şekil 2: Galectin-3 and D-dimer seviyeleri arasındaki korelasyon



Şekil 3: Galectin-3 seviyesi ve ekokardiyografik parametreler: (TAPSE, A), (RVFAC, B), (RV EDD, C) (RV/LV Oranı, D) arasındaki korelasyon



Şekil 4: Galectin-3 ve sPAP değeri arasındaki korelasyon



Şekil 5: Akut PE'de Gal-3 için ROC Curve Eğrisi

Tablo 1: Çalışma popülasyonu demografik, klinik ve ekokardiyografik özellikleri

	Kontrol n=40	PE n=40	p
Yaş (Yıl)	55.17±9.8	60.93±14.2	0.06
Kadın cinsiyet, n(%)	22 (55.2)	26 (65)	0.46
Geliş semptomu			
Nefes darlığı, n(%)	-	36 (90)	
Göğüs Ağrısı, n(%)	-	13 (32.5)	
Taşikardi, n(%)	-	25 (62.5)	
Hipotansiyon	-	5 (12.5)	
Senkop, n(%)	-	3 (7.5)	
Şok, n(%)	-	3 (7.5)	
Etyoloji ve komorbiteler			
SVO, n(%)	-	2 (5)	
İmmobilizasyon, n(%)	-	18 (45)	
Cerrahi, n(%)	-	16 (40)	
Venöz tromboemboli öyküsü, n(%)	-	5 (12.5)	
Laboratuvar Bulguları			
Hb (mg/dl)	14.7±1.3	13.1±2.1	0.001
Kre (mg/dl)	0.82±0.2	0.85±0.2	0.54
D-dimer (µm/ml)	0.29±0.1	10.25±9.7	<0.001
Troponin I (ng/ml)	0.10±0.01	0.39±0.6	<0.001
Galectin-3 (ng/ml)	8.22±4.9	17.04±6.6	<0.001
Ekokardiyografik ölçümler			
RV EDD (mm)	31.6±3.0	37.7±7.7	<0.001
RVFAC (%)	41.5±4.7	33.0±4.2	<0.001
TAPSE (mm)	24.6±3.5	19.0±4.6	<0.001
RV/LV oranı	0.70±0.07	0.84±0.17	0.01
RA alanı (cm ²)	15.5±2.3	20.8±6.7	<0.001
sPAP (mmHg)	25.4±4.4	51.2±20.0	<0.001
Kre, Serum Kreatinin; SVO, Serebro Vasküler Olay; Hb, Hemoglobin; LV, Left ventricle; PE, Pulmonary Embolism; RA, Right atrium; RV, Right ventricle; RV EDD, Right ventricular end-diastolic diameter; RVFAC, Right ventricular fractional area change; sPAP, Systolic pulmonary artery pressure; TAPSE, Tricuspid annular plane systolic excursion			

TARTIŞMA

Literatürde venöz trombozu olan hastalarda galectinlerin tromboz patogeneziindeki rolünü bildiren çok az çalışma vardır. Derin ven trombozu ve PE venöz tromboembolizm sonucu oluşur. Bu bozukluklar aynı sendromun bir parçası olmasına rağmen aralarında

tanı ve tedavide önemli farklılıklar vardır (11). Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma akut PE'de artmış Gal-3 düzeyleri hakkında önemli bilgiler veren ilk çalışmadır. Akut PE hızlı bir şekilde teşhis edilmelidir. Klinik özellikleri şok veya hemodinamik dengesizliği içerir. Hastalığı teşhis etmek için birçok laboratuvar ve görüntüleme

tanı testi vardır. Akut PE için bol ve çeşitli tanısal yöntemlere rağmen, tanı için ideal bir biyobelirteç yoktur. Galektinler hücre yüzeylerindeki galaktosidlere ve ekstra hücreli glikoproteinlere yüksek afiniteye sahip olan karbonhidrat bağlayıcı protein ailesidir (12). Mevcut olan bilgiler, galektinlerin normal ve patolojik koşullarda birkaç hücre tipi tarafından salgılandığını göstermektedir (13). Galektinler hücre apoptozunun modülasyonu, hücre aktivasyonu, inflamasyon ve P-selektin ekspresyonunda görev alırlar. (12,14,15). Galektinlerin venöz tromboz işleminde potansiyel olarak yer alabildikleri gösterilmiştir (12).

Galektinler ve meydana gelen iltihaplanma ile trombositlerin aktivasyonu arasındaki bağ yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7). Von Willebrand faktörü (VWF) damar yaralanmasına yanıt olarak trombositlerin alımı için kritik olan yapışkan bir proteindir. Saint-Lu ve ark. galektinlerin VWF için yeni ortaklar olduğunu bildirmiştir. Galektinlerin, VWF aracılı trombüs oluşumunun düzenlenmesi ile ilişkili olduğu görülmektedir (16). Galektinler ve trombozdeki doku plazminojen aktivatörü arasındaki etkileşim hala bilinmemektedir (17,18). Ramacciotti ve ark. kontrol grubuna kıyasla, derin venöz tromboz olan hastalarda artmış plazma Gal-3 düzeyleri tesbit etmiş ve derin venöz trombozun patogeneğinde Gal-3'ün rol oynadığını göstermiştir (10). Bu nedenle galektinler; iltihaplanma, hücre dökülmesi, fibrinolizin inhibisyonu ve hemostatik tıkaç oluşumu yoluyla trombozu etkiler. Yüksek Gal-3 seviyeleri bütün bu nedenlerden dolayı akut PE'ye neden olabilir. Bu çalışmada Gal-3 düzeyleri akut PE'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. D-dimer çapraz bağlı fibrinin bir bozunma ürünüdür ve akut venöz tromboembolizm izlenen hastalarda konsantrasyonu artar. D-dimer PE hariç (% 95'ten fazla) oldukça hassastır. 65 yaşından büyük bireyler ve gebe olgular gibi bazı gruplarda daha az faydalıdır (19,20). Miyokard hasarının belirteçleri (kardiyak troponin T veya I), akut PE'de risk sınıflandırması için yararlıdır (21). Bu çalışmada D-dimer ve Troponin-I düzeyleri PE hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Gal-3 seviyeleri D-dimer ve Troponin I ile anlamlı bir korelasyon gösterdi. Bu nedenle Gal-3, pulmoner emboli tanısını desteklemek için kullanılabilir. RV

sistolik fonksiyonunun ölçümü, akut PE hastaları için prognozun yönetimi ve değerlendirilmesinde esastır (21). RV sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için birçok görüntüleme yöntemi kullanılabilmesine rağmen 2 boyutlu ekokardiyografi akut PE'de RV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (22).

Şok veya hipotansiyon ile ortaya çıkan yüksek riskli PE şüphesi olan hastalarda ekokardiyografik RV aşırı yüklenme veya disfonksiyon bulgularının olmaması PE'yi hemodinamik instabilite nedeni olarak dışlar. Ayrıca ekokardiyografi kalp tamponadı ve akut kapak disfonksiyonunu tespit edilerek şokun nedeninin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (21). RV yüksek bir basınçla karşılaşarak zorlandığında, annulus hareketi ve TAPSE azalır. TAPSE, global RV fonksiyonu için kantitatif bir ölçüm olarak önerilmiştir (23). RVFAC, kalp yetmezliği ve PE dahil birçok kardiyovasküler hastalıkta kanıtlanmış prognostik gücü olan ve en sık kullanılan parametrelerdendir (24,25). Son zamanlarda, ekokardiyografi veya tomografi ile ölçülen artmış RV/LV oranı kötü bir sonucun potansiyel göstergesi olarak değerlendirilmektedir (26,27). Bu çalışmada PE hastalarında RV dilatasyonu, disfonksiyonu, RA dilatasyonu ve yüksek sPAP seviyeleri bulundu. Gal-3 seviyeleri RV EDD, TAPSE, RVFAC, RV/LV oranı, RA alanı ve sPAP ile anlamlı korelasyon gösterdi. Gal-3, akut PE hastalarında ciddiyeti daha kolay tespit etmek için kullanılabilir. Klinik çalışmalarda artmış Gal-3 konsantrasyonları kalp yetmezliği olan bireylerde kardiyak remodeling ve advers prognoz ile ilişkilendirilmiştir (28,29). Strader ve ark. göre Gal-3 acil serviste kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek ve düşük riskli hastalar arasında ayırım için potansiyel bir biyobelirteçtir (30). Galektinler ile atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar halen devam etmektedir. Duyarlılık ve özgüllük bir tanı standardının geçerliliğini altın standartlara karşı iki boyutlu sonuçlar için ölçen iki bileşendir. ROC eğrisi bir tanı testinin performansını değerlendirmek için etkili bir yöntemdir. ROC eğrisinin altındaki alan ne kadar büyük olursa hastalıklı ve hastalıklı olmayan konuları doğru şekilde tespit etmek için tanı testinin genel performansı o kadar iyidir. Çalışmamızda Gal-3'ün (optimal kesilme değeri 11.43) akut PE'yi % 82.7 özgüllüğü ve % 82.5

duyarlılığı ile tahmin ettiğini gösterdik. Bu nedenle yeni bir biyobelirteç olduğu düşünülen Gal-3'ün akut PE'yi teşhis etmek için kullanılabileceği sonucuna varılabilir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda akut PE hastalarında Gal-3'ün rolünü gösterdik. Galektinlerin trombosit aktivasyonunu tetikleyebildiğini gösteren kanıtlar bu alanda daha fazla çalışma gereksinimi oluşturmaktadır. Gal-3'ün yüksek plazma seviyelerinin trombotik işlemlerin bir sonucu mu yoksa son işlemin bir belirleyicisi mi olduğu hala belirsizliğini korumaktadır. Bu konu ile ilgili başka randomize çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda Gal-3, RV fonksiyonu, dilatasyonu ve sPAP parametreleri ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Gal-3 akut PE hastalarını teşhis etmek için kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklar

Tek merkezli ,gözlemsel çalışma ve örnek büyüklüğü nispeten küçük olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

REFERANSLAR

1. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
2. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20: 496-501.
3. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, and Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004;57: 1254-57.
4. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-48.
5. de Boer RA, Yu L, and van Veldhuisen DJ. Galactin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010;7: 1-8.
6. Kimura Y, Izumiya Y, Hanatani S, Yamamoto E, Kusaka H, Tokitsu T, et al. High serum levels of thrombospondin-2 correlate with poor prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels* 2014; DOI: 10.1007/s00380-014-0571-y.
7. Pacienza N, Pozner RG, Bianco GA, D'Atri LP, Croci DO, Negrotto S, et al. The immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1 triggers human platelet activation. *FASEB J* 2008;22:1113-23.
8. Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, Bozzini S, D'Angelo A, Schirinzi S, al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:905

9. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, et al. Galectin-3 and the Development of Heart Failure after Acute Coronary Syndrome: Pilot Experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem* 2012;58: 267-73.
10. Ramacciotti E, Hawley AE, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Strahler JR, Andrews PC, et al. Proteomics of microparticles after deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2010;125:269-74.
11. Samuel Z Goldhaber, and Henri Bounameaux. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379:1835-46.
12. Diaz JA, Ramacciotti E, and Wakefield TW. Do galectins play a role in venous thrombosis? a review. *Thrombosis Research* 2010;125:373-6.
13. Schattner M, and Rabinovich GA. Galectins: new agonists of platelet activation. *Biol. Chem* 2013;394: 857-63.
14. Kamal FA, Watanabe K, Ma M, Abe Y, Elbarbary R, Kodama M, et al. A novel phenylpyridazinone, T-3999, reduces the progression of autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2011;26: 81-90.
15. Gao P, Simpson JL, Zhang J, and Gibson PG. Galectin-3: its role in asthma and potential as an anti-inflammatory target. *Respir Res* 2013;14: 136.
16. Saint-Lu N, Oortwijn BD, Pegon JN, Odouard S, Christophe OD, de Groot PG, et al. Identification of Galectin-1 and Galectin-3 as Novel Partners for Von Willebrand Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32: 894-901.
Roda O, Ortiz-Zapater E, Martinez-Bosch N, Gutierrez-Gallego R, Vila-Perello M, Ampurdanes C, et al. Galectin-1 is a novel functional receptor for tissue plasminogen activator in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:1379-90.
18. Nagaoka MR, Strital E, Kouyoumdjian M, and Borges DR. Participation of a galectin-dependent mechanism in the hepatic clearance of tissue-type plasminogen activator and plasma kallikrein. *Thromb Res* 2002;108:257-62.
19. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, and Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008;6: 1059-71.
20. Righini M, Le Gal G, Perrier A, and Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: influence of age on commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53: 1039-45.
21. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008;29: 2276-315.
22. Aaron B. Holley, Cheatham JG, Jackson JL, Moores LK, and Villines TC. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28: 506-12.
23. Cooper JW, Nanda NC, Philpot EF, and Fan P. Evaluation of valvular regurgitation by color Doppler. *J Am Soc Echocardiography* 1989;2: 56-66.
24. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, and Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 1143-53.
25. Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, Chyu S, and Solomon SD. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis

for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999;83: 804-6.

26. Jaff MR, Mc Murtry MS, Archer SL, Jaff MRCushman M, Gold-
enberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, et al. Management of massive
and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein
thrombosis, and chronic thromboembolicpulmonary hypertension:
a scientific statement from the American Heart Association. *Circula-
tion* 2011;123:1788-1830.

27. Torbicki A, Pruszczyk P, and Kurzyna M. Pulmonary embolism:
role of echocardiography and of biological markers. *Ital Heart J*
2005;6: 805–10.

28. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et
al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart
failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1249-56.

29. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR,
and Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and
long-term mortality in patients with acutely decompensated heart
failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 826

30. Peacock WF, and DiSomma S. Emergency department use of
galectin-3. *Crit Pathw Cardiol* 2014;13: 73-7.

ÇOCUK CERRAHİSİNE BAŞVURAN OLGULARDA İNGUİNAL BÖLGE PATOLOJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK HEKİMİN DENEYİMLERİ VE YAŞADIĞI ZORLUKLAR

Evaluation of Inguinal Region Pathologies in Cases Applying to Pediatric Surgery: Experiences and Challenges of a Single Surgeon

Sevgi ULUSOY TANGÜL (0000-0003-4573-1504)

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile tek çocuk cerrahının poliklinikte görüp takip ve tedavisini yaptığı inguinal herni, hidroset ve spermatik kord kisti tanılı hastalarla ilgili deneyimlerinin aktarılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çocuk Cerrahisi Polikliniğine Ocak 2016- Mayıs 2018 yılları arasında başvuran inguinal herni, hidroset ve spermatik kord kisti tanılı 233 hasta, geriye yönelik olarak tarandı. Hastalar cinsiyet, yaş, inguinal patoloji tarafı, operasyon olup olmaması, nüks oranı ve inkarserasyon oranlarına göre incelendi.

Bulgular: 28 aylık sürede çalışmaya alınan 233 hastanın 191'i erkek (%82), 42 si (% 18) kız olup yaş ortalaması 3,38±3,9 yıl (1gün -16 yıl) idi. Hastaların 164'ünde (% 70,4) inguinal herni, 91'inde (%39) hidroset mevcuttu. İnguinal hernili hastaların 105'inde (%64) sağ inguinal herni, 31'inde (%18,9) sol inguinal herni ve 28'inde de (%17,1) bilateral inguinal herni mevcuttu. İnguinal hernili 8 olgu (%3,4) inkarserasyonla gelip manuel redükte edildi. Dış merkezde inguinal herni nedeniyle opere olan 3(%1,3) hasta ise nüks nedeniyle başvurdu. Hastaların 87'si (%37,3) merkezimizde opere oldu. Ameliyat günü verilen hastalardan 74'ü ise (%31,8) operasyon için verilen randevularına gelmedi. Bu hastalara telefonla ulaşıldığında dış merkezde ya da genel cerrahi uzmanı tarafından ameliyat edildiklerini söylediler. Hidroseli olan 46 hastanın hidrosetli (%19,7) takip esnasında gerilediği görüldü ve operasyona gerek kalmadı.

Sonuç: İnguinal bölge patolojileri çocuk cerrahlarının en sık karşılaştığı ve en çok ameliyat yaptığı çocukluk çağı patolojilerinden olmasına rağmen ilimizde bir çocuk cerrahi olarak inguinal patoloji ameliyat oranı halen oldukça düşük düzeydedir.

Anahtar kelimeler: *Inguinal herni; Hidroset; Spermatik kord kisti; Patent prosessus vaginalis.*

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to present the experiences of one pediatric surgeon in the outpatient clinic patients with inguinal hernia, hydrocele and spermatic cord cyst who were followed up and treated.

Materials and methods: This retrospective study was planned in the patients with the inguinal hernia, hydrocele and spermatic cord cyst which had followed or treated in the Pediatric Surgery Department between January 2016 and May 2018. All hospital records were analysed according to age, gender, diagnosis, laterality of inguinal pathology, whether or not they had surgery, recurrence and incarceration rate.

Results: During the 28 months, of the 233 patients participated in our study 191 were male(82%) and 42 were female(18%) and the mean age was 3,38±3,9 years (1 day -16 years). 164 patients (70,4%) had the diagnosis of inguinal hernia, 91 patients (39%) were hydrocele. Of the patients with inguinal hernia, 105 (64%) had right inguinal hernia, 31 (18.9%) had left inguinal hernia and 28 (17.1%) had bilateral inguinal hernia. Eight of the inguinal hernia patients (3.4%) had incarcerated and reduced. Recurrence was seen in 3 patients (1.3%) that were operated in other hospitals. In our center we operated 87 patients (37.3%). 74 of the patients (1.8%) did not come to be operated. When these patients were reached by telephone, it was learned that they were operated by an external center or a general surgeon. The hydrocele fluid progressively decreased in 46 patients (19,7%) with hydrocele, and operation wasn't needed.

Conclusion: Inguinal Cnal pathologies are the most frequently seen and operated disease by the pediatric surgeons. But working in the small cities affects surgery ratios negatively.

Key words: *Inguinal hernia; Hydrocele; Spermatic cord cysis; Patent processus vaginalis.*

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Sevgi ULUSOY TANGÜL, Dr.Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr.Öğr. Üyesi Sevgi ULUSOY TANGÜ
Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği Yozgat
Tel: 03542127010
e-mail: sevguu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 09.04.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.538708

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):83-7
Bozok Med J 2020;10(1):83-7

Giriş

İnguinal bölge patolojilerinden inguinal herni, hidrosel ve spermatik kord kisti çocukluk çağında sık karşılaşılan patolojilerdendir. On sekiz yaşından küçük çocuklarda inguinal herni görüme sıklığı % 0,8-4,4 arasında değişmektedir (1). Erkek kız oranı genellikle 3:1 dir; ancak 10:1 oranı bildirilen çalışmalar da vardır (2). İnguinal bölge patolojilerinin çoğunluğu sağ taraftadır. Hastaların %64,7'si sağda, %23,5'i solda, %11,7'si bilateraldir (3).

İnguinal herniler görüldüğü zaman tedavi edilmelidir (4). Hidroseller ise fizyolojik veya kominikan olma durumuna göre çoğunlukla yaşamın ilk 12-24 aylık kısmında gerileyen, cerrahiye gerek kalmayan patolojilerdir. Cerrahi gerekirse de bu yaştan sonra yapılması önerilmektedir (5). Patent Prosesus Vaginalis (PPV)'in açık kaldığı durumlarda hidrosel büyüklüğü gün içinde değişkendir; bu durum kominikan hidrosel olarak adlandırılır. Kominikan hidroseller kendiliğinden gerilemez, ameliyat edilmesi gerekir (6). Kordon hidroseli de denilen spermatik kord kistinde ise genellikle üç aylık süreçte gerileme olur ve ameliyat gerekmemektedir (5).

Bu çalışmada, çocuk cerrahisi polikliniğine başvuran inguinal bölge patolojili çocukların tek bir çocuk cerrahi tarafından değerlendirilme, takip ve tedavi edilme deneyimlerinin paylaşılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin Çocuk Cerrahisi Polikliniğine Ocak 2016- Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya inguinal herni, hidrosel ve spermatik kord kisti tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastalar cinsiyet, yaş, patolojinin bulunduğu taraf, operasyon olup olmaması, nüks ve inkarasyon oranları açısından incelendi. Veriler SPSS 18 programına girildikten sonra tanımlayıcı istatistikleri yapıldı.

BULGULAR

Çocuk cerrahisi polikliniğe 28 aylık sürede başvuran 3358 hastadan inguinal bölge patolojisi tanısı alan 233 hasta (%6.9) çalışmaya dahil edildi. Hastaların

191'i erkek (%82), 42'si (%18) kız olup erkek/kız oranı 4.5:1'di. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 3,38±3,9 yıl (1gün-16 yıl) olup kızlarda 3,67±4,00 yıl (1gün-13 yıl), erkeklerde 3,32±3,9 yıl (1gün-16yıl) idi. Kız ve erkeklerde tanı yaşı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p=0,744). Çalışmaya alınan 233 hastanın 164'ünde (% 70,4) sadece inguinal herni görülürken, hidroselli 91 hastanın 62'sinde (%26,4) sadece hidrosel görülmekteydi. Diğer hastalarda inguinal herni ile hidrosel birlikteliği mevcuttu. İnguinal herni tanılı hastalardan 8'i (%3,5) inkarasyon bulgusuyla başvurdu; bu hastalara manuel redüksiyon uygulandı ve ameliyat randevusu verildi. Ayrıca daha önce dış merkezde inguinal herni nedeniyle opere olan 3 (%1,3) hasta ise nüks nedeniyle başvurdu.

İnguinal herni saptanan veya hidroseli gerilemeyen iki yaş üzerindeki toplamda 161 hastaya ameliyat günü verildi. Hastaların 87'si (%37,3) merkezimizde opere oldu. Ek patolojisi ya da hasta tercihi ile hastalardan 12'si (%5,2) dış merkezde opere olmak üzere sevk edildi. Ameliyat için gün verilen hastalardan 74'ü ise (%31,8) randevularına gelmedi. Telefonla arandıklarında genel cerrahi uzmanına ameliyat oldukları ya da dış merkeze başvurdukları öğrenildi.

İnguinal hernili 164 hastanın 122'si erkek; 42'si kız olup erkek kız oranı 2,9:1'di. Sağ inguinal herni 105 (%64), sol inguinal herni 31 (%18,9) ve bilateral inguinal herni ise 28 hastada (%17,1) mevcuttu. Erkeklerin 78'inde (%63,9) sağ, 25'inde (%20,5) sol ve 19'unda (%15,6) bilateral inguinal herni vardı. Kızların ise 27'inde (%67,3) sağ, 6'sında (%14,3) sol ve 9'unda (%21,4) bilateral inguinal herni mevcuttu. İnguinal bölge patolojili hastaların dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: İnguinal bölge patolojili hastaların dağılımı

	Kız	Erkek
	42(% 18)	191(%82)
İnguinal Herni	42(% 18)	164(%70,3)
Sağ inguinal herni	27(%67,3)	78(%63,9)
Sol inguinal herni	6(%14,3)	25(%20,5)
Bilateral inguinal herni	9(%21,4)	19(%19,6)
Hidrosel+İnguinal Herni		91(%47,6)
Hidrosel		62(%32,5)
Sağ hidrosel		31(%34,1)
Sol hidrosel		20(%22)
Bilateral hidrosel		41(%43,9)
Spermatik kord kisti		13(%5,6)
İnkarserasyon	3(%37,5)	5(%62,5)
Nüks		3(%1,9)

Çalışmaya alınan 233 hastanın 5'inde (%2,1) daha önceden karşı taraftan operasyon öyküsü vardı. İnguinal herni tanılı 164 hastanın 8'i(%4,8) inkarserasyon bulgusu ile başvurdu. Bu hastalar acil serviste manuel redükte edildikten sonra operasyon randevusu verildi. Bu hastaların 5'i erkek (%62,5) 3'ü (%37,5) kızdı. Bu 8 hastanın 4'ü (%50) 0-6 aylık dönemindeydi. Redüksiyondan 1 hafta sonrasına operasyon kararı verilen hastaların sadece 3'ü (%37,5) opere edildi. Diğer 5 hasta (%62,5) operasyona gelmedi. İnguinal herni tanılı hastalardan 3'ü (%1,9) daha önceden dış merkezde opere edilmiş ve nüks olmuştu. Bu hastalar da randevu verilmesine rağmen ameliyata gelmedi.

Çalışmaya alınan 191 erkek hastanın 91'inde (%47,6) hidrosel mevcuttu. Bunlardan 62 hastada (%32,5) hidrosel tek başına görülürken, 29 hastada da (%15,1) hidrosel ve inguinal herni birlikteliği mevcuttu. Hidroselli hastaların 31'i (%34,1) sağda, 20'si (%22) solda, 40'u ise (%43,9) bilateraldi. Sadece hidroseli olan 62 hastanın 46'sının (%74,2) hidroseli spontan olarak ilk bir yıl içinde geriledi. 14 hastanın (%22,5) ise takibi devam etmektedir. İnguinal bölge patolojili hastaların operasyon oranları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: İnguinal bölge patolojili hastaların operasyon oranları

Operasyon	Kız	Erkek
Var	20(%8,6)	67(%28,7)
Yok		46(%19,7)
Dış merkez	3(%1,3)	9(%3,9)
Takipte		14(%6)
Gelmedi	19(%8,2)	55(%23,6)

Erkek hastaların 13'ünde (%5,6) spermatik kord kisti mevcuttu. Bu hastalardan 11'inin kisti (%84,6) sağda iken, 3'ünün (%15,4) sol taraftaydı; yaş ortalaması 3,6 yıldır. Spermatik kord kisti tanısı olan hastaların 4'ünün bulguları (%30,1) operasyona gerek kalmadan spontan geriledi, 4'ü (%30,1) kliniğimizde opere oldu; diğer 5 hasta ise (%39,8) operasyon randevusuna gelmedi. Ameliyat randevusu verilen ancak ameliyata gelmeyen hastaların oranı %31,8 (74 hasta) idi. Bu hastaların aileleri telefonla arandıklarında 6'sının (%8,1) aynı ilde şehir hastanesinde çocuk cerrahisi uzmanına, 50'sinin (%67,6) başka şehirde ameliyat olduğu, 14'ünün (%18,9) ise henüz ameliyat olmadığı öğrenildi. Hastalardan 4'ü (%5,4) ise aynı ilde genel cerrahi uzmanına ameliyat olmuştu.

TARTIŞMA

İnguinal herni, hidrosel ve spermatik kord kisti gibi inguinal bölge patolojileri bebeklik ve çocukluk döneminde oldukça sık rastlanan bir durumdur ve inguinal herni onarımı da en sık uygulanan çocuk cerrahisi ameliyatlardan biridir (7). Çocukluk çağında inguinal herni görülme oranı literatürde %0,8-4,4 arasında değişmektedir (1). Erkek kadın cinsiyeti karşılaştırıldığında erkeklerde %6,6 ve kadınlarda % 1,7 oranında inguinal herni görülmektedir (1). Kasık fıtıkları en sık sağ tarafta görülmektedir (3). Literatürde %64,7'si sağda, %23,5'i solda, %11,7'si iki tarafta görüldüğü belirtilmektedir (4). Erkeklerde kızlardan daha fazla(3:1) görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da inguinal herniler, literatürle uyumlu şekilde daha çok sağ tarafta (%64) ve erkek/kız oranı 3:1 bulundu. İnguinal hernilerin en önemli komplikasyonlarından biri inkarserasyondur. Çocuklardaki inkarsere inguinal hernilerin 2:3'si ilk yaş içinde görülmektedir. Yaşamın

ilk 6 ayı içerisinde inguinal hernilerin inkarasyon riski %30 civarındadır ve küçük bebeklerin yarısında inguinal hernilerin ilk bulgusu olabilmektedir (8). Yaşla birlikte de inkarasyon riski azalmaktadır (1). Bu yüzden çocukluk döneminde görülen inguinal herniler tanı alır almaz ameliyat edilmelidir (9). İnguinal hernilerin konservatif tedavi ile iyileşmesi mümkün değildir. Ameliyat bazı durumlarda geciktirilebilir, ancak mutlak yapılmalıdır (10). Bizim çalışmamızda operasyon oranımız %37,3 olarak bulundu. Prematürite, ek anomali yada aile isteği ile dış merkeze sevk edilen hasta oranı %5,2 idi. Ameliyat randevusu verilen ancak gelmeyen hastaların oranı ise %31,8'di. Hastalara telefonla ulaşıldığında, bir kısmının dış merkezde, bir kısmının aynı ildeki çocuk cerrahisi yada genel cerrahi uzmanına ameliyat oldukları öğrenildi. İnguinal herni, çocuk cerrahilerinin en sık yaptığı operasyon olmasına rağmen, çalışmamızda bulunan %37,3'lük ameliyat oranı aslında çok düşük bir orandır.

Periferde çalışan çocuk cerrahilerinin en önemli sıkıntılarından birisi hastalarının diğer branşlar tarafından da görülüp ameliyat edilebilmesidir. Bu durum sadece devlet hastanelerinde çalışan çocuk cerrahilerinin değil yeni gelişmekte olan üniversite hastanelerindeki çocuk cerrahilerinin da en büyük sorunlarından biridir. Bizim verilerimizle, literatürdeki çocuk cerrahisi hasta grupları ile ilgili çok da anlamlı farklılık olmamasına rağmen (1), operasyon önerilen ve operasyona gelen hastaların oranları kliniğimizde anlamlı derecede düşüktü. Bu durum, küçük bir şehirde çocuk cerrahi olmak dışında, hastaların büyük şehirlere ulaşabilmesinin çok da kolay olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda, il içerisindeki eski genel cerrahi uzmanlarının yıllardır çocuk hastaları opere ediyor olmaları ve 18 yaş altı hastaları ameliyat edebilme yetkisine sahip olmaları da bir diğer nedendir. Yine inguinal bölge patolojileri üroloji uzmanları tarafından da opere edilebilmektedir. Ancak fetüsten erişkin yaşa kadar; organ yaralanmaları, edinsel ve doğumsal hastalıkların tanı, tedavi, perioperatif bakım ve rehabilitasyonu konuları özel bilgi ve beceri gerektirir. Bu yüzden çocuk cerrahisi eğitimi, Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) tarafından belirlenmiş ve standardize edilmiştir (11). Sağlık Bakanlığı Sağlık

Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 20/07/2017 tarih ve E.02.3213(2017/13) sayılı genelgesinde, " Çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk cerrahisi, çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları ana dalları ile bunlara bağlı yan dal uzmanlarının 18 yaşa kadar hastalara hizmet sunabileceği, ...' belirtilmiştir (12). Bu yüzden 18 yaş altındaki hastaların tedavisi ve ameliyatı çocuk cerrahları ve ilgili yan dallarla yapılmalıdır.

Sonuç olarak; ilimiz coğrafik bölge açısından büyük şehirlere yakın bir konumda bulunmaktadır. İl içerisinde bulunan hastaneler sağlık problemlerinin hemen hepsini karşılayacak şekilde ekip ve donanıma sahiptir. Ancak, halkın büyük çoğunluğu sağlık ihtiyacını karşılamak için yıllarca büyük şehirlere gitmiştir ve halen de gitmeye devam etmektedir.

İlimizde 2006 yılından beri çocuk cerrahisi hizmet vermektedir. Şuan il içerisinde şehir hastanesi ve üniversite hastanesinde olmak üzere toplamda 2 çocuk cerrahi bulunmaktadır. Çocuk cerrahilerinin olmadığı dönemlerde yıllarca genel cerrahi doktorları ya da ürologlar tarafından bu vakaların çoğu ameliyat edilmiş ya da büyük şehirlere sevk edilmiş olmaları nedeniyle; halkın çoğunluğu ameliyatı yapan bu doktorları aile doktorları gibi benimsemiş olmaları en önemli unsurlardan biridir. Bu sebeplerden dolayı inguinal bölge patolojileri çocuk cerrahilerinin en sık karşılaştığı ve en çok ameliyat yaptığı çocukluk çağı patolojilerinden olmasına rağmen ilimizde bir çocuk cerrahi olarak inguinal patoloji ameliyat oranı halen oldukça düşük düzeydedir.

İlimizde ve hatta ülkemizde küçük il ve ilçelerinde çocuk cerrahisi uzmanlığının farkındalığının oluşturulmasına yönelik çalışmaların hem Sağlık Bakanlığı, hem tabip odaları, hem de Çocuk Cerrahisi Derneği tarafından multidisipliner bir şekilde yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Chang S-J, Chen J-C, Hsu C-K, Chuang F-C, Yang S-D. The incidence of inguinal hernia and associated risk factors of incarceration in pediatric inguinal hernia: a nation-wide longitudinal population-based study. *Hernia*. 2016;20(4):559-63.
2. Fu Y-W, Pan M-L, Hsu Y-J, Chin T-W. A nationwide survey of incidence rates and risk factors of inguinal hernia in preterm children. *Pediatric Surgery International*. 2018;34(1):91-5.

3. Karabulut B. One surgeon experiences in childhood inguinal hernias. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2011;81(1):50-3.
4. Ein SH, Njere I, Ein A. Six thousand three hundred sixty-one pediatric inguinal hernias: a 35-year review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(5):980-6.
5. International PEG. IPEG guidelines for inguinal hernia and hydrocele. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques Part A*. 2010;20(2):xii-xvi.
6. Jin Z, Wang F. Effectiveness of laparoscopy in the treatment of pediatric hydrocele: a systematic review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(12):1531-9.
7. Abdulhai S, Glenn IC, Ponsky TA. Inguinal hernia. *Clinics in Perinatology*. 2017;44(4):865-77.
8. Özaydın S, Mahmut Z, Çelebi S, Başdaş CB, GüvençÜ, Sander S. Çocuklarda kasık fitiği ve hidrosel: yirmi yedi yıllık deneyim. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)*. 2016;8(1):15-9.
9. Gholoum S, Baird R, Laberge J-M, Puligandla PS. Incarceration rates in pediatric inguinal hernia: do not trust the coding. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010;45(5):1007-11.
10. Phelps S, Agrawal M. Morbidity after neonatal inguinal herniotomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 1997;32(3):445-7.
11. Tıpta Uzmanlık Kurulu Müfredat Oluşturma Ve Standart Belirleme Sistemi (TUKMOS) Çocuk Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı; 2017.
12. Pratisyen Tbiplerin Hasta Yatırmaları ve Uzman Tabiplerin Hasta Bakma Yaş Sınırı; E.02.3213(2017/13); 2017.

SPONTAN ABORTUSLARIN MEVSİMSEL DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

An Investigation on the Seasonal Distribution of Spontaneous Abortus

Bakiye AKBAŞ¹(0000-0003-2480-1374), Gülten SAĞIR²(0000-0001-5720-2111), Özgür ÖZDEMİR² (0000-0002-6836-6784), Zeliha AYDIN KASAP³ (0000-0002-5823-100X)

ÖZET

Amaç: Abortus etiolojisinin anlaşılması istenen gebelik kayıplarının önlenmesi açısından önemlidir. Dünyada Kanada, Avustralya gibi bazı ülkelerde abortusların mevsimsel dağılım gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur, ancak ülkemizde bu konu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı bölgemizde spontan abortusların mevsimsel dağılımlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Yapılan çalışmada, 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran, 20-49 yaş arasındaki 707 gebenin demografik verileri retrospektif olarak analiz edildi. Tüm abortus olgularının ve alt türlerinin mevsimlere göre dağılımları ki-kare testi ile analiz edildi. Çalışma, IBM SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı) 22 programı ortamında analiz edildi. Veriler $\alpha=0.05$ yanılma düzeyi ve %95 güven aralığında değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada abortus olan gebelerin yaş ortalaması 34 ± 6 idi. Abortusların ($n=707$) mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde kış mevsiminde %26,2 ($n=185$), ilkbaharda %25,5 ($n=180$), yaz mevsiminde %23,1($n=163$), sonbaharda ise %22,8 ($n=179$) oranında olduğu görüldü. Yapılan tek örneklem ki-kare testine göre, abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.672$). Abortus türlerinin, mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde missed abortusların ilkbahar mevsiminde daha sık olduğu görüldü ($p=0.00072$) ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$). Kimyasal gebeliklerin ise kış mevsiminde daha fazla olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003732$). Ayrıca abortus incipienler yaz mevsiminde daha çok görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00019$).

Sonuç: Abortusların mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak missed abortusların ilkbahar mevsiminde (polen mevsimi olduğundan) daha sık görülmesi nedeni ile missed abortus etiolojisinde immünolojik faktörlerin önemli olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Spontan abortus; Mevsimsel dağılım; Missed abortus

ABSTRACT

Objective: Understanding the etiology of an abortus is significant in terms of prevention of the desired pregnancy losses. There are a number of worldwide publications regarding the role of seasons among these environmental factors in some countries such as Canada and Australia, however, there is no data on this subject in our country. The purpose of this study is evaluating the seasonal distribution of spontaneous abortus in our region.

Material and Methods: In this study, the demographic data of 707 pregnant women aged between 20-49 applied to our hospital between the dates of January 1st 2015 and 1st January 2018 were analyzed retrospectively. The seasonal distribution of abortus cases was examined. Chi-square test was used for the analysis of seasonal distribution of all abortus and sub-species. The data obtained in this study was analyzed via IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22. The data were estimated at $\alpha = 0.05$ error level and 95% confidence interval.

Results: The mean age of the pregnant women with abortus was 34 ± 6 years. When the distribution of abortus ($n=707$) was examined, it was seen that in winter 26, 2% ($n=185$), in spring 25, 5% ($n=180$), in summer), 23, 1% ($n=163$), in autumn 22,8 ($n=179$). According to the single sample chi-square test, when the seasonal distribution of abortus types were examined, no statistically significant difference was found between the seasons ($p=0.672$). When the distribution of abortus sub-species according to seasons were examined, it was seen that the missed abortus were more frequent in spring ($p=0.00072$) and a statistically significant difference was found ($p<0.001$). The chemical pregnancies were more common in winter and this difference was statistically significant ($p=0.003732$). In addition, abortus incipiens were more common in summer and this difference was statistically significant ($p=0.00019$).

Conclusions: When the distribution of abortus was evaluated according to seasons, there was found no statistically significant differences between seasons. It was found out that the missed abortus frequently occurred in the spring season, accordingly, it is suggested that immunological factors (in connection with the pollen season) might be considered significant in the etiology of an abortus.

Keywords: Spontan abortus; Seasonal distribution; Missed abortus

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul,

²Özel Medikalpark Trabzon Hastanesi Kadın Doğum Bölümü, Trabzon

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon

Bakiye AKBAŞ, Dr. Öğr. Üyesi
Gülten SAĞIR, Op. Dr.
Özgür ÖZDEMİR, Op. Dr.
Zeliha AYDIN KASAP, Araş. Gör.

İletişim:

Dr. Öğretim Üyesi, Bakiye AKBAŞ
Sorumlu yazar, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul

Tel: 0(532) 240 8107

e-mail:

bakiyeokumus@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.545048

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):88-93

Bozok Med J 2020;10(1):88-93

Giriş

Spontan abortus erken gebelik döneminin en sık görülen komplikasyonudur. Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır (1). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) son verilerine göre 2008-2013 yılları arasında Türkiye'de spontan abortus oranı %14 olarak tanımlanmıştır (2). Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre abortus; 20. gebelik haftasından önce gebeliğin sonlanması veya 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin uterusun atılması durumudur. Abortuslar klinik olarak 4 grupta (kimyasal gebelik, abortus incipience, missed abortus, habitüel abortus) değerlendirilmektedir. Kimyasal gebelik; gestasyonel sac ultrasonda görülmeden, kanda veya idrarda β -HCG seviyelerinde azalma tespit edilmesi durumudur (3). Abortus incipience (önlenebilir abortus); servikal açılma ve membranların açılması sonrası amniyotik sıvı akışı sonucu komplet veya inkomplet abortus gerçekleşmesi durumudur. Missed abortus (erken gebelik başarısızlığı); embriyo veya fetüsün ölümüdür; gebelik hormonları salgılanmaya devam ettiğinden semptom oluşmaz ve sessiz düşük olarak da bilinir. Anembrionik gebelik de missed abortus olarak kabul edilmektedir. Habitüel abortus; arka arkaya 3 veya daha fazla gebelik kaybı olmasıdır (4).

Abortus, gebeliğin 12. haftasından önce olursa erken abortus, sonrasında olursa geç abortus olarak adlandırılır. Tüm abortusların %80'i erken abortusdur. Erken abortusların %50'sinden kromozom anomalileri (en sık trizomi 16), geri kalan %50'sinden ise plasenta gelişimi ve embriyo implantasyonundaki bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Geç abortuslarda ise servikal yetersizlik gibi uterusun yapısal sorunları daha ön planda olmaktadır (5).

Ultrasonografide gestasyonel sac 25 mm ve üzerinde olmasına rağmen yolk sac veya embriyonun görülebilmesi ve CRL (Crown Rump Length) 7 mm'nin üzerinde olmasına rağmen fetal kardiyak aktivitenin görülebilmesi ile abortus tanısı konulur (6,7). Diğer anormal ultrason bulguları embriyoya oranla yavaş büyüyen veya düzensiz sınırlı gestasyonel sac, fetal kardiyak aktivitenin 70/dakikanın altında olmasıdır (8,9).

2 gün arayla alınan en az iki ölçümde serum β -HCG seviyesinde düşme (serum β -HCG 500 IU/L'lerde ise %21 veya daha fazla düşüş, 5000 IU/L'lerde ise %35 veya daha fazla düşüş olması) tespit edilmesi ile abortus tanısı konulur (10). Serum progesteron seviyesinin <5 ng/mL'nin altında olması durumunda gebelik nonviable olarak değerlendirilmektedir.

Abortus etiolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak maternal kronik hastalıklar, ileri yaş, sigara/ kafein kullanımı, madde bağımlılığı, nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar, düşük folik asit ve progesteron seviyesi, uterus malformasyonları, çevresel toksinlere maruziyet, enfeksiyon hastalıkları suçlanmıştır. Abortus için en önemli risk faktörleri; ileri anne yaşı, daha önce spontan abortus öyküsünün olması ve maternal sigara kullanımıdır. Maternal yaş 40'ın üzerinde ise gebeliklerin %40'ı abortus ile sonuçlanmaktadır. 45 yaşın üzerinde ise bu oran %80'e çıkmaktadır (11).

Gebelik fizyolojisi üzerinde farklı mevsimlerin farklı etkileri mevcuttur. Kış mevsiminde; vücut direncinde düşme, havanın erken kararmasına bağlı depresif duygu durumları, daha fazla kalori gereksinimi (vücut ısısının soğuk havaya karşı korunma ihtiyacı nedeni ile), hava kirliliği, ani ısı değişimleri (sıcak ve kalabalık ortamlardan soğuk olan dış ortama geçiş), febril enfeksiyonlar, salgın hastalıklar daha sık görülmektedir. Yaz mevsiminde turistik geziler, nüfus hareketlerinin fazla olması, enfeksiyon hastalıkları, aşırı sıcak, kalabalık ortamlarda deniz ve havuzların kullanımına bağlı hastalıklar, aşırı terlemeye bağlı sıvı kaybı daha sık görülmektedir. Yine ilkbahar mevsiminde polenlerin havaya karışması sonucu alerjik rahatsızlıklar fazladır ve febril enfeksiyonlar daha sık görülmektedir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, Trabzon ili ve çevresinde yaşayan gebelerde abortusların ve alt türlerinin mevsimlere göre dağılımlarının incelenmesidir. Dünyada abortusların mevsimsel dağılımına yönelik çalışmalar olmasına rağmen ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Trabzon ili ve çevresindeki spontan abortusların mevsimlere göre dağılımlarının incelenmesi ve ülkemizde farklı bölgelerde yapılacak olası çalışmalara ışık tutması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Yapılan çalışmada hastanemizde 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Medin sisteminde ICD kodu O02.0 (blighted ovum), O02.1(gecikmiş düşük), O03 (spontan düşük), O04(tıbbi düşük), O05 ve O06 (düşük; tanımlanmamış), ve O26.2 (habitüel düşükte gebe takibi) ile tanımlanan tüm gebeler çalışmaya alındı. Hastaların dijital ortamdaki dosyaları tarandı; abortus tarihleri, son adet tarihleri, gebelik haftaları, gebelik sayısı, daha önceki abortus sayısı, canlı ve ölü doğum sayıları kaydedildi. Hastalar missed abortus, habitüel abortus, kimyasal gebelik, abortus incipience olarak 4 grupta tanımlandı. Hastaların son adet tarihleri baz alınarak ve ultrason bulguları ile dating yapılarak gebelik haftaları hesaplandı. Ektopik gebelikler, istemli küretajlar, molar gebelikler ve 20 hafta üstü gebelikler çalışmadan çıkarıldı. Çalışmanın örneklemini 707 gebe oluşturmaktadır. Parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri ile abortusların mevsimlere göre dağılımları ki-kare testi ile analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapıldı. Çalışma, $\alpha=0.05$ yanılma düzeyi ve %95 güven aralığında IBM SPSS Statistics 22 programı ortamında analiz edildi.

BULGULAR

Kliniğimize 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında 7660 gebe başvurdu. Bunların 707'si (%9,2) spontan abortus tanısı aldı. Abortus ile sonuçlanan tüm gebelerin yaş ortalamaları 34 ± 6 idi. Hastaların %22,2'sinin (n=157) 30 yaş altında ve %77,8'inin (n=550) 30 yaş üzerinde olduğu görüldü. Abortus olan hastalar gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde 6 haftanın altındaki hastalar %17,7; 6-12 hafta arası %75,8; 12 haftanın üzerinde ise %5,7 oranında görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Abortus vakalarının gebelik haftasına göre dağılımı.

Gebelik Haftası	Sayı (n)	Yüzde (%)
<6 hafta	125	17.7
6 -12 hafta	536	75.8*
>12 hafta	40	5.7
Toplam	701	99.2
Eksik veri	6	0.8
Toplam	707	100.0

*P<0.001, diğer gebelik haftaları ile karşılaştırıldığında.

Abortuslar 6-12 hafta arasında daha sık görüldü. Yapılan tek örneklem kikare testine göre abortusların gebelik haftalarına göre dağılımları arasında istatistiksek olarak anlamlı farklılık görüldü ($p= 0.000$).

Hastalar abortus sayılarına göre değerlendirildiğinde %60'ının (n=424) ilk kez düşük yaptığı, %15,8'inin (n=112) 2. kez düşük yaptığı, %9,1'inin (n=64) 3.kez ve daha fazla düşük yaptığı görüldü. Hastaların %32'sinin (n=226) ilk gebeliği idi, %46,4'ünün (n=328) gebelik sayısı 2-4 arasındaydı, %7,2'sinin (n=51) gebelik sayısı 5 ve üzerindedir.

Çalışmada tüm abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.672$) (Tablo 2).

Tablo 2. Abortus vakalarının mevsimlere göre dağılımının gösterilmesi.

Mevsim	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlkbahar	180	25.5
Yaz	163	23.1
Sonbahar	179	25.3
Kış	185	26.2
Toplam	707	100.0

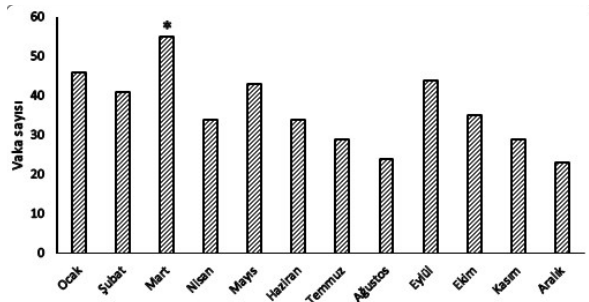
P>0.005, mevsimler karşılaştırıldığında.

Abortus türlerinin mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde, yapılan çoklu ki-kare testine göre, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.000042$). Çoklu karşılaştırmalarda söz konusu olan 1.tip hatayı kontrol etmek için yapılan Bonferroni düzeltmesi sonucuna göre missed abortuslar ilkbahar mevsiminde daha sık görüldü ($\chi^2= 13.62$, $padj=0.00022$). Kimyasal gebelikler kış mevsiminde daha fazla görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 8,41$, $padj = 0.003732$). Abortus incipience yaz mevsiminde daha çok görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 13,84$, $p=0.00019$). Abortusların alt gruplarına göre ise mevsimsel dağılımları aşağıda verildi (Tablo 3).

Tablo3. Abortus tiplerinin mevsimsel dağılımının gösterilmesi.

Abortus Türü	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış	Toplam
Missed abortus	132*	87	108	110	437
Abortus insipience	30	62*	54	43	189
Kimyasal gebelik	18	14	17	32*	81
Toplam	180	163	179	185	707

*P<0.001, diğer mevsimler ile karşılaştırıldığında.



Grafik 1. Missed abortus vakalarının aylara göre dağılımının gösterilmesi.

*P <0.005, diğer aylar ile karşılaştırıldığında.

Missed abortusların aylara göre dağılımları incelendiğinde missed abortusların en fazla mart ayında %12,6 oranında (n=55) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,0033) (Grafik 1).

TARTIŞMA

Abortuslar erken gebelik döneminde sık görüldüğünden halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. Günümüzde kadınların gebeliklerini 30'lu yaşlara ertelemesiyle abortus insidansı artmıştır. Bu çalışmada bölgemizde istenen gebelik kayıplarının etiolojisinin anlaşılmasında mevsimlerin rolü değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda tüm abortusların mevsimlere göre dağılımları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak alt gruplar değerlendirildiğinde missed abortuslar ilkbahar mevsiminde, kimyasal gebelikler kış mevsiminde, abortus incipenceler yaz mevsiminde daha çok olduğu görüldü.

1098 kadını içeren bir kohort çalışmasında; kadının 33 yaş üzerinde olması durumunda abortus riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da abortusla sonuçlanan gebelerin yaş ortalamaları 34±6 idi ve literatür ile uyumluydu (12). Kliniğimize başvuran gebelerde abortus oranı %9,2 olarak tespit edildi. Bu oran TNSA verilerinde %14 olarak belirtilmiştir. Kliniğimizde abortus ile sonuçlanan gebelikler en sık 6-12 hafta arası görüldü. Birçok çalışmada abortusların en sık olarak konsepsiyondan sonra 7-10 hafta arasında olduğu bildirilmiştir (13,14). Bu sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Avusturalya'da yapılan bir çalışmada spontan abortusların en sık olarak mart ayında olduğu, bunun yanında konsepsiyonların en sık olarak aralık-ocak aylarında olduğu bildirilmiştir (5). Hindistan'da yapılan bir çalışmada 26-30 yaş arası kadınlarda abortusların en sık mart, ağustos aylarında olduğu bildirilmiştir (16).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise spontan abortusların mart ve ağustos aylarında daha sık olduğu bildirilmiştir (17). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan başka bir çalışmada abortusların en sık olarak şubat ayında olduğu bildirilmiştir (18). Genel olarak ilkbahar aylarında abortus insidansının arttığı bildirilmesine rağmen Kuzey Carolina'da yapılan bir başka çalışmada gebelikler prospektif olarak takip edilmiş gebelik kayıpları en sık sonbaharda görülmüştür ancak örneklem sayısı küçüktü (n=221) (19).

Bizim çalışmamızda abortusların genel dağılımında mevsimler arasında fark bulunmamıştır. Ancak alt gruplara göre dağılım incelendiğinde missed abortuslar ilkbahar mevsiminde, kimyasal gebelikler kış mevsiminde, abortus incipenceler yaz mevsiminde daha sık görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Missed abortus olan gebelerde gebelik başarısızlığı için birçok neden bildirilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı immünolojik nedenlerdir. Immünolojik açıdan bakıldığında gebelik organ nakline benzemektedir. Normal şartlarda gebenin immun sistemi yarı allojenik fetüsü tolere edebilir ancak hem fetüsü hem anneyi yabancı patojenlerden tek başına koruyamaz (20). Gebelik sırasında endometriumun desidualizasyonu ile uterus, embriyo implantasyonu için optimal hale

gelir. Embriyo kalitesi ve desiduanın fizyolojik durumu insanlarda gebelik başarısının ayrılmaz parçalarıdır (21). Desidua, embriyoyu maternal bağışıklık hücrelerinin saldırısından korur ve plasenta oluşumundan önce embriyoya beslenme desteği sağlar (22). Desidual sitokinler, fetüs ve maternal bağışıklık sistemi arasında hassas dengenin korunmasında önemli rol oynarlar. Eğer bu hassas denge olumsuz etkilenirse, immun düzenleyici mekanizmalar yetersiz olabilir ve bu durum gebelikte başarısızlığa neden olabilir (23). Abortusların immünolojik mekanizmalarla bağlantısını açıklayan çalışmalar sınırlıdır. İlkbaharda polenlerin yoğun olması nedeni ile alerjik ve immünolojik olayların etkisinin gebeler üzerinde diğer mevsimlere göre daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde bulunan çalışmaların çoğu hastane taburcu verilerinden elde edilmiş ulusal veriler olup istemli küretajları da içermektedir. Bizim çalışmamız spontan abortusların mevsimsel dağılımını incelemeyi amaçladığından istemli küretajlar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki veriler literatürdeki veriler ile tamamen örtüşmemektedir. Bu çalışmanın zayıf noktası sadece kliniğimize başvuran hastalar üzerinde bilgi vermesi ve mevsimlerin multifaktörel etkilerinin abortus ile direk ilişkisinin tespit edilmesinin mümkün olmamasıdır.

Sonuç olarak gebelik kaybı genellikle hasta ve partneri için stres faktörüdür, sosyal ve psikolojik iyilik halini olumsuz etkilemektedir (24). Bu nedenle gebelerin yaşadığı bölgelerin konumsal, mevsimsel ve çevresel özellikleri de dikkate alınarak gebeliği olumsuz etkileyebilecek faktörlere maruziyetlerinin asgari koşullara indirilmesine özen gösterilmelidir. Anne karnında büyüyen fetüsün daha sağlıklı büyüme göstermesi için günümüzde değişen mevsimleri ve çevresel faktörler içeren parametreler ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988;319(4):189-94.
2. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve Tübitak, Ankara Türkiye. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2014. Yayın No: NEE-HÜ.14.01 ISBN 978-975-491-390-3.

3. Caroline E, O'Brien O and K. Guidelines on the diagnosis and management of abortus. Farquharson RG, Stephenson MD. Early pregnancy. 1st ed. New York: Cambridge University Press. 2010. P.129.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Ectopic Pregnancy. Twicker DM, Wendel GD. Williams Obstetrics. 22nd ed, Dallas, Texas, McGraw Hill Professional, 2005, p.239-240.
5. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ, Cerrillo M, Coulam CB. Frequency of abnormal karyotypes among abortus from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1996; 65(2):250-253.
6. Bourne T, Bottomley C. When is a pregnancy nonviable and what criteria should be used to define abortus? *Fertil Steril*. 2012;98(5):1091-6.
7. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ, Javitt MC, Glanc P, Brown DL, et al. ACR appropriateness Criteria, first trimester bleeding. *Ultrasound Q*. 2013; 29(2):91-6.
8. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology*. 1991;178(2):375-7.
9. Acharya G, Morgan H. First-trimester, three-dimensional transvaginal ultrasound volumetry in normal pregnancies and spontaneous abortus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(6):575-9.
10. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;361(4):379-87.
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000 ;320(7251):1708-12.
12. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, et al Early risk factors for abortus: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(1):101-13.
13. Parnell AM, Rodgers JL. Seasonality of induced abortion in North Carolina. *Journal of Biosocial Science*. 1998, 30(3):321-332
14. Peterson DJ, Alexander GR. Seasonal variation in adolescent conceptions, induced abortions, and late initiation of prenatal care. *Public Health Rep*. 1992; 107(6): 701-706.
15. Weerasinghe DP, MacIntyre CR. Seasonality of births and abortions in New South Wales, Australia. *Med Sci Monit*. 2003; 9(12): 534-540.
16. Talukder SI, Haque A. Frequency of abortion in different seasons and age groups. *Mymensingh Medical Journal: MMJ*. 2003;12(1): 8-10.
17. Kallan JE, Enneking EA. Seasonal patterns of spontaneous abortion. *Journal of Bio Social Science*. 1992; 24(1):71-5.
18. Cohen IC, Bracken MB. Monthly variation in conceptions leading to induced abortion. *Social Biology*. 1977; 24(3): 245-250.
19. Weinberg CR, Moledor E, Baird DD and Wilcox AJ. Is there a seasonal pattern in risk of early pregnancy loss? *Epidemiology*. 1994;5(5):484-9.
20. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. 2014;1 (162):41-48.
21. Skret-Magierlo J, Wicherek L, Basta P, Galazka K, Sikora J, Wilk M, et al. RCAS1 decidual immunoreactivity during cesarean section

in scar decidualis: immune cell presence and activity. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(3):187-194.

22. Mori M, Bogdan A, Balassa T, Csabai T, Szekeres-Bartho J. The decidua-the maternal bed embracing the embryo-maintains the pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(6):635-649.

23. Saini V, Arora S, Yadav A, Bhattacharjee J. Cytokines in recurrent pregnancy loss. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10): 702-708.

24. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.*2013;346: f3676.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA DİSPNE ŞİDDETİNİN DENGE ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Dispnea on the Balance in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases with Patients

Nalan OGAN¹(0000-0001-5232-3803), Aslıhan UZUNKULAĞLU²(0000-0003-3575-725X), E. Eylem AKPINAR¹(0000-0001-9040_9309)

ÖZET

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) kardiyovasküler komorbiditeler, periferel kas disfonksiyonu, kilo kaybı, sistemik inflamasyon ve psikolojik problemler gibi birçok komorbidite ile beraber olabilir. Çalışmamızda, KOAH hastalık şiddeti ile fonksiyonel denge durumunu ve yaşam kalitesi üzerine etkileri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Prospektif yapılan çalışmamızda hastalar “KOAH hastalar Küresel Girişim (GOLD) rehberine” göre A ile B grubu (hafif-orta) ve C ile D (ağır-çok ağır) grubu birleştirilerek iki grup oluşturuldu. Hastaların demografik verileri, solunum fonksiyon testleri, Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Skalası (MRC), KOAH Değerlendirme Testi (CAT), St. George Solunum Anketi (SGRQ) ve Berg Denge Skalası uygulandı.

Bulgular: Kırkbeş KOAH’lı olgu çalışmaya alındı. Denge skalası ile KOAH atak yılı, MRC ve CAT değerleri arasındaki fark anlamlıyken (sırasıyla p değerleri; 0.016, 0.033 ve 0.0179), SGRQ aktivite, semptom ve total değerleri ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı.

Sonuçlar: Özellikle ileri evre hastalarda dinamik dengeyi değerlendirmek için Berg Denge Skalası kullanmak uygun olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; Modifiye tıbbi araştırma konseyi skalası; KOAH değerlendirme Testi; St. George solunum anketi; Berg denge skalası

ABSTRACT

Objective: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) may be associated with many comorbidities, such as cardiovascular, peripheral muscle dysfunction, weight loss, systemic inflammation, and psychological problems. In this study, we aimed to investigate the relationship between COPD disease severity and balance.

Materials and Methods: In our prospective study, patients were divided into two groups according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classification: group A and group B (mild to moderate) and group C and D (heavy to very heavy). Demographic data, pulmonary function tests, Modified Medical Research Council Scale (mMRC), COPD Evaluation Test (CAT), Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ), as well as the Berg Balance Scale were applied.

Results: Forty-five patients with COPD were included in the study. As the stage progressed in COPD, worsening of balances was found. It may be appropriate to use the Berg Balance Scale to assess the dynamic balance, especially in advanced stage patients. While the difference between balance scale and COPD attack, MRC and CAT values were significant (p values; 0.016, 0.033 and 0.0179, respectively), there was no difference between SGRQ activity, symptom and total values.

Conclusions: It may be appropriate to use the Berg Balance Scale to assess the dynamic balance, especially in advanced stage patients.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Modified medical research council scale; COPD evaluation Test; St. George respiratory Questionnaire; Berg balance scale

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nalan OGAN, Dr. Öğr. Üyesi
Aslıhan UZUNKULAĞLU, Dr.
Öğr. Üyesi
E. Eylem AKPINAR, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Nalan OGAN
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Bölümü,
Ankara, Türkiye.

Tel: 05052513126

e-mail:

nalanogan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.03.2019

Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2019

DOI: 10.16919/bozoktip. 546657

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):94-9

Bozok Med J 2020;10(1):94-9

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralardadır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tütün kullanımı, düşük akciğer fonksiyonu, sosyoekonomik durum ve mesleki tehlikeler bu hastalık için başlıca risk faktörleridir (1). KOAH sadece ilerleyici bir hastalık olmakla kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler, iskelet ve beslenme bozuklukları ile beraber bulunabilir ve şiddetli derecelerde değişen bir veya daha fazla komorbid duruma yol açar (2). Sistemik inflamasyon kavramına odaklanan KOAH patofizyolojisinin iyi anlaşılması, majör komorbiditelerin yüksek sıklığını da açıklamaya yardımcı olmuştur (3).

Dinamik denge, fiziksel aktivitenin önemli öğelerinden biridir. Dengeyi sağlama becerisi, günlük yaşam aktivitelerinde, hareketlilikte ve düşmelerin önlenmesinde işlevsel bağımsızlık için kritik öneme sahiptir. Bozulmuş bir denge yaşlı yetişkinler arasında daha yüksek ölüm oranı ile sonuçlanan düşme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (4). KOAH hastaları, hipoksi ve sistemik etkileri sebebiyle oluşan denge bozukluğuna ve düşmelere daha eğilimlidir (5).

Çalışmalar KOAH'ın periferik kas güçsüzlüğü, kısıtlanmış fonksiyonel hareketlilik ve azalmış egzersiz kapasitesi ve aynı zamanda hastalığın derecesinin denge, koordinasyon eksiklikleri ve günlük yaşam kalitesinin azalması ile orantılı bulmuşlardır (6,7). KOAH'lı bireyler, aynı yaştaki sağlıklı bireylerden daha fazla fonksiyonel sınırlılık ve yetersizlik yaşamaktadırlar (8).

Bu çalışmanın amacı KOAH'lı hastalarda fonksiyonel denge durumu ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL VE METODLAR

Çalışmamıza, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs hastalıklarına başvurmuş 45 hasta dahil edildi. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre solunum fonksiyon testi (SFT) ile KOAH tanısı konulmuş, 40 yaş üstü, bilinen bir psikiyatrik, ortopedik, nörolojik problemi olmayan kişiler dahil edildi. Dışlanma kriterleri, katılımcının uygulanan testleri tamamlayamaması veya çalışmaya

katılmak istememesi olarak belirlendi. Çalışma popülasyonu KOAH şiddetine göre grup A (hafif) ve grup B (orta) ile birleştirilerek bir grup, grup C (orta - şiddetli) ve grup D (şiddetli) birleştirilerek diğer grubu oluşturmak üzere toplam iki gruba ayrıldı. Solunum fonksiyon testi Core 'Encore sistemi (Almanya) "VMAX" ile gerçekleştirildi. GOLD kriterlerine göre post-bronkodilatör zorlu ekspirasyonun 1. Saniyesi [Force expiratory volume in 1. second (FEV1)] , zorlu vital kapasite [force vital capacity (FVC)] ve FEV1 / FVC değerleri kaydedildi. Tüm hastaların demografik verileri (yaş, boy, kilo, cinsiyet, sigara alışkanlığı vb.) ile KOAH süresi, KOAH evresi ve eşlik eden hastalık bilgileri kaydedildi. Tüm KOAH hastalarına modifiye tıbbi araştırma konseyi (mMRC), KOAH değerlendirme testi (CAT) ve SGRQ testleri, hedef gruba da Fizik Tedavi bölümü tarafından Berg Denge Skalası uygulandı.

Berg Denge Skalası kişilerin fonksiyonel aktivitelerini yaparken, dengelerini sürdürebilme yeteneklerini değerlendiren bir testtir. Bu skala 14 maddeden oluşmaktadır. Her bir bölüm 0 (kötü) ile 4 (en iyi) arasında derecelendirilerek, oturmadan ayağa kalkma, ayaklar bitişik olarak ayakta durma, tandem pozisyonunda ayakta durma, tek bacak üzerinde dengede kalma gibi pozisyonlar sırasındaki bağımlılık ve/veya bağımsızlık düzeyini ve kişinin pozisyon değişikliği yapabilmesini ölçer. Toplam puana göre olgular "yüksek düşme riski (0–20 puan)", "orta düzeyde düşme riski (21–40 puan)", "düşük düşme riski (41–56 puan)" olarak gruplara ayırmaktadır (9). Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve uygun bulunmuştur (10).

İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 22.0 paket programı kullanıldı. Hastaların belirlenmesinde tanımlayıcı istatistikler, grup karşılaştırmaları için T testi ve Mann Whitney U testi ile Kruskal-Wallis varyans analizi testi uygulandı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Onam formunu okuyan ve imzalayan hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışma için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (2018/106/5).

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 69.55±10.28, erkek hasta sayısı 38 (%84), kadın hasta sayısı 7(%16) idi. GOLD sınıflamasına göre A, B,C ve D grupları arasında, cinsiyet, sigara kullanımı ve tüketimi ve ek hastalık olup olmaması açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Ek hastalıkların alt gruplarına baktığımızda ise HT (hipertansiyon) açısından KOAH grupları arasında anlamlı fark mevcuttu (0.048) (Tablo1). Berg Denge Skalasına göre 24 kişide hafif derecede denge bozukluğu (47.29±3.09), 21 kişide ise orta derecede denge bozukluğu (33.52±4.33) tespit edildi; ağır denge bozukluğu olan olgu yoktu. Denge skalası hafif ve orta

denge bozukluk derecesine göre değerlendirildiğinde yıllık atak sayısı, mMRC ve CAT değerleri ile denge bozukluğu arasında fark anlamlı iken (p değerleri sırasıyla; 0.016, 0.033 ve 0.017), SGRQ aktivite, semptom ve total değerleri ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.357, 0.311 ve 0.306) (Tablo2). Tablo 3’de hafif-orta grup olarak değerlendirilen A ve B grubu hastaları ile ağır-çok ağır olarak değerlendirilen C ve D grubu hastalar arasında denge bozukluğu açısından istatistiksel anlam mevcutken (p=0.027), solunum fonksiyon parametreleri arasında fark yoktu.

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalarının gruplara göre demografik özellikleri

	A (N=16)	B (N=15)	C (N=6)	D (N=8)	p
Yaş	63.37±7.41	75.13±10.13	72.66±10.23	69.12±10.19	0.018
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	3/13	3/12	1/5	0/8	0.617
VKİ	25.76±2.66	27.99±7.82	28.62±2.58	23.92±3.77	0.068
Sigara içimi (hiç kullanmamış/aktif/ bırakmış)	1/6/9	4/0/11	0/2/4	0/1/7	0.553
Sigara tüketimi (paket/yıl)	44.68±29.00	37.66±38.35	70.00±29.66	53.75±29.24	0.093
Ek hastalık varlığı (var/yok)	11/5	13/2	4/2	6/2	0.654
HT	6/10	13/2	3/3	5/3	0.048
KKY	0/16	3/12	1/5	1/7	0.344
KAH	2/14	1/14	1/5	1/7	0.914
HL	2/14	2/13	0/6	2/6	0.608
DM	2/14	5/10	2/4	1/7	0.432

Kısaltmalar; VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diyabetis Mellitus

Tablo 2. KOAH atak yılı, MRC, CAT, SGQR parametreleri ile denge parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif denge bozukluğu (N=24) ort±SS	Orta denge bozukluğu (N=21) ort±SS	p
KOA atak yılı	0.33±0.91	1.38±3.02	0.016
MRC	1.50±0.58	2.04±0.92	0.033
CAT	9.20±8.12	11.38±4.57	0.017
SGRQ Semptom	32.70±18.56	39.84±20.65	0.357
SGRQ Aktivite	58.95±23.71	66.23±24.57	0.311
SGRQ Total	38.08±20.82	42.61±18.74	0.306

Kısaltmalar; MRC; Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Skalası, CAT; KOAH Değerlendirme Testi, SGRQ: St. George Solunum Anketi , ort±SS; ortalama±standart sapma

Tablo 3. KOAH grupları (A ve B, C ve D) ve Solunum Fonksiyon Testi değerlerinin denge parametreleri ile karşılaştırılması

	Hafif denge bozukluğu (N=24) ort±SS	Orta denge bozukluğu (N=21) ort±SS	p
KOAH grubu (AB/CD)	20/4	11/10	0.027
FVC (%)	64.91±16.66	63.95±18.14	0.891
FVC (lt)	2294.16±778.33	2185.23±844.95	0.426
FEV1 (%)	52.16±14.39	50.90±17.72	0.793
FEV1 (lt)	1475.83±505.87	1333.33±607.05	0.228
FEV1/FVC	60.87±8.42	58.76±8.93	0.368

Kısaltmalar; FVC; Zorlu Vital Kapasite, FEV1; Zorlu Vital Kapasite 1. Saniyesi, ort±SS; ortalama±standart sapma

TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH gruplarında ağırlık derecesi arttıkça dinamik dengenin bozulmuş olduğu sonucuna ulaştık. Dengeyi bozan diğer unsurların ise yüksek mMRC ve CAT skalası, atak sıklığı ve komorbiditelerden HT ile ilişkili olduğunu saptadık.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, çeşitli organ ve sistemlerinin (kas-iskelet, kardiyovasküler, endokrin) yanı sıra metabolik anormallikleri içeren ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir (11,12). KOAH'ta dinamik hiperinflasyon nedeniyle gaz alışverişindeki bozukluk, dinamik dengenin sağlanması ve korunmasında rol oynayan işitsel, görsel ve derin duyu fonksiyonlarında azalmaya neden olur. Yürüme ve denge sorunları, fiziksel günlük yaşam aktivitelerinde bireyi bağımlı kılarak yaşam kalitesi ve psikososyal durumu olumsuz yönde etkilemektedir (13). KOAH'ın fizyopatolojik özelliklerinin yanı sıra, bu hastalıktan muzdarip olan kişiler, kas zayıflığı, çoklu ilaçlar, polinöropati gibi yaşlı bireylerde tanımlanmış birçok risk faktörüne sahiptirler (14). Roig ve ark çalışmasında, KOAH hastalarında düşme insidansının yılda 1.2 kişi olduğu ve yaşlılarda bildirilen insidansın dört katından fazla olduğunu belirtmiştir (5).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda nefes darlığı şiddetini belirlemek amacı ile bir çok skala ve test kullanılmaktadır. mMRC skalasında, kişinin nefes darlığı nedeni ile normal hayatında kısıtlama olup olmadığı ve var ise ne şiddette olduğu değerlendirilmektedir

(15). Bunun yanında nefes darlığını değerlendirmek için CAT'de kullanılmaktadır. Bu test KOAH'ta sağlık durumunun etkilenmesini ölçmekte ve hastalığın günlük yaşama, sağlık durumuna etkilerini belirlemeyi sağlamaktadır (16). Crişan ve ark, KOAH hastalarının, özellikle alevlenme döneminde yüksek bir CAT skoruna ve daha kötü bir sağlık durumuna sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Bir önceki yıldaki ataklar ile CAT skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, bu da artmış CAT skorunun bu hastalarda düşme için geçerli bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (17). Beauchamp ise alevlenmeler ve dispnenin denge bozulmalarına katkıda bulunduğu ancak düşmeleri tetiklemediğini belirtmiştir (18). Eisner ve ark 1202 KOAH hastası üzerinde yaptığı çalışmada denge ve fonksiyonel aktivitelerin sağlıklı bireylerden daha kötü olduğunu saptamışlardır (2). Çalışmamızda, stabil KOAH hastalarında mMRC ve CAT skalası yüksek olanlarda denge sorunu saptanmıştır. Bunun sebepleri arasında iskelet kası değişikliklerine bağlı sınırlı egzersiz kapasitesi ve hipoksemi, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon, düşme için önemli bir risk faktörü olan kas atrofisi neden olabilir (19). Azalmış kas gücü ve hipoksi, KOAH'lı hastalarda denge ve hareketlilik yeteneğini bozar ve statik dengenin yanı sıra günlük yaşam aktivitelerindeki dinamik dengeyi de azaltır. Yapılan dinamik denge testleri, KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış dinamik dengeyi işaret etmektedir (20). Özalevli ve ark'nın çalışmasında, KOAH'lı olgularda, Berg Denge Skalası skoru ile düşme sıklığı, vücut salınımları ve dispne şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (21). Tudorache ve ark hem atak

hem de stabil KOAH hastalarını değerlendirdikleri çalışmada FEV1 ve hs-CRP (high sensitive) arasında ters korelasyon saptanmış, inflamasyon biyobelirteçlerinin KOAH hastalarında azalmış kas gücü, egzersiz dayanıklılığı ve denge bozukluğu ile ilişkili olduğu ve sonuç olarak KOAH'da sistemik inflamasyonun önemli olduğunu vurgulamışlardır (22). KOAH'lı hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan anketlerden bir tanesi de, solunum sistemine özgü yaşam kalitesi anketi olan SGRQ'dir. KOAH'da hastalığın ağırlık derecesine paralel olarak nefes darlığı, yorgunluk gibi semptomlarda kötüleşme oluşur (23). Solunum fonksiyonlarında azalma ve sınırlı egzersiz kapasitesi, günlük yaşam aktiviteleri ve mesleki aktivitelerdeki yetersizlikleri beraberinde getirerek hastanın yaşam kalitesinde ileri düzeyde bozulmaya yol açar (24,25). Bizim çalışmamızda, KOAH hastalarında yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan SGRQ ile denge testi arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının yetersiz ve ağır hasta olmaması nedeni ile olabilir. Çalışmamızda bazı kısıtlılıklarımız mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzun küçük olması sebebi ile KOAH gruplarımızı hafif-orta ve ağır-çok ağır gruplara ayırarak değerlendirebildik. Denge skorlamasında ise nörolojik bozuklukları olan hastaları dışladığımızdan sadece hafif ve orta şiddette göre karşılaştırma yapabildik. Sonuç olarak KOAH, sadece solunum sistemini etkileyen bir hastalık değil aynı zamanda sistemik etkileri olan kronik bir hastalıktır. Yaş, eşlik eden komorbidite, hipoksi, malnütrisyon, oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve kullanılan ilaçlar dahil olmak üzere periferik kas değişikliklerine yol açan pek çok faktör hastalığın morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle ileri evre KOAH hastalarında denge ve düşme riskinin daha fazla olduğu Berg Denge Skalası dinamik dengeyi ölçmek ve değerlendirmek amacıyla tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22(2):113-8.
2. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Sidney S, Katz PP, Ackerson L, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med*. 2008;121(9):789-96.
3. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adamet S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 454-75.
4. Smith MD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Hodges PW. Balance is impaired in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Gait Posture*. 2010;31(4):456-60.
5. Roig M, Eng JJ, Road JD, Reid WD. Falls in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Call for Further Research. *Respiratory Medicine*. 2009;103:1257-69.
6. Butcher SJ, Meshke JM, Sheppard MS. Reductions in functional balance, coordination, and mobility measures among patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2004;24(4):274-80.
7. Chang AT, Seale H, Walsh J, Brauer SG. Static balance is affected following an exercise task in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008; 28(2):142-5.
8. Kaya E, Özbek S, Tekin A, Ergin S, Yaman A. KOAH'lı Yaşlı Hastalarda Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010;13(2):111-6.
9. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JJ, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*. 1992;83(2):7-11.
10. Sahin F, Yılmaz F, Ozmaden A, Kotevolu N, Sahin T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther*. 2008;31:32-7.
11. Agustí AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-60.
12. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
13. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):664-72.
14. Ozge A, Atis S, Sevim S. Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2001;41(3):185-91.
15. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
16. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and First Validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54.
17. Crişan AF, Oancea C, Timar B, Fira-Mladinescu O, Tudorache V. Balance Impairment in Patients with COPD. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120573.
18. Beauchamp MK, Brooks D, Goldstein RS. Deficits in Postural Control in Individuals with COPD-Emerging Evidence for An Important Secondary Impairment. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2010;5(6):417-21.
19. Wust RCI, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *International Journal of COPD*. 2007;2(3):289-300.
20. de Castro LA, Ribeiro LR, Mesquita R, de Carvalho DR, Felcar JM, Merli MF, et al. Static and Functional Balance in Individuals With

- COPD: Comparison With Healthy Controls and Differences According to Sex and Disease Severity. *Respir Care*. 2016;61(11):1488-96.
21. Özelevli S, İlgın D, Narin S, Akkoçlu A. Association Between Disease-Related Factors and Balance and Falls Among the Elderly with COPD: A Cross-Sectional Study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2010;23(5-6):372-3.
22. Tudorache E, Oancea C, Avram C, Fira-Mladinescu O, Petrescu L, Timar B et al. Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2015;10:1847-52.
23. Ceylan Erkan. KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesi ve dinamik hiperinflasyonun değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014;5(3):424-8.
24. Demir G, Akkoç Ö, Doğan R, Saryal S, Karabıyıköğlü G. KOAH'da Dispne ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(4):365-72.
25. Atasever A, Erdinç E. KOAH'da Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(4):446-55.

SAĞLIKLI VERİCİLERİN YAŞI TOPLANAN PERİFERİK KÖK HÜCRE MİKTARI ÜZERİNDE ETKİLİ MİDİR?

Does the Age of the Healthy Donors Related With the Amount of Stem Cells Collected With GCSF?

Zafer GOKGOZ(0000-0002-7369-3376)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı kök hücre vericilerinin yaşının periferik kandan toplanan CD34+ kök hücre miktarı üzerinde etkisinin olup olmadığı incelendi.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışma için, 2016 - 2018 yılları arasında gönüllü olarak merkezimizde kök hücre veren sağlıklı vericilerin dosyaları taranmıştır. Çalışma 32 erkek ve 21 kadın olmak üzere toplam 53 vericiyi kapsamaktadır. Vericiler 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. Tüm vericiler lenograstim/filgrastim kullanılarak mobilize edildi. Periferik kan CD34+ kök hücre sayımları ön ölçümlere göre $20 \times 10^6/L$ 'den fazla olan vericilere Fresenius (Bad Homburg, Almanya) cihazı ile mobilizasyon prosedürü uygulandı. İşlem sonrası toplanan CD34+ ler sayıldı ve vericilerin yaş grupları ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 53 sağlıklı verici dahil edildi. CD34+ kök hücrelerin ön ölçüm değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Genç yaş grubunda (50 yaş altı olan grup) birinci ve ikinci günlerde yapılan erken ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, erken ölçümlerde ikinci günde yaşı 50'nin üzerinde olan grupta ilk güne göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük sonuç ortaya çıktı. Vücut ağırlığı başına toplanan CD34+ kök hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Toplanan CD34+ kök hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kemik ağrısı her iki grupta en sık rastlanan yan etkiydi.

Sonuç: Sonuç olarak, verici yaşının mobilizasyonun başarısız olmasına neden olabilecek bir faktör olmadığını ve benzer miktarlarda periferik kan kök hücrelerinin hem genç hem de yaşlı vericilerde toplanabileceğini belirledik.

Anahtar kelimeler: Kök hücre transplantasyonu; Lenograstim; Filgrastim.

ABSTRACT

Aim: The present study aimed to investigate whether age of the healthy stem cell donors has an impact on the amount of collected CD34+ stem cells from the peripheral blood.

Material and Methods: We have scanned the medical records of the volunteer donors who donated stem cells between the years 2016 to 2018 in our institution for this retrospective study. The present study involved totally 53 donors containing 32 males and 21 females. The donors were divided into two groups as aged below and over 50 years. All the donors were mobilized using lenograstim/filgrastim. Mobilization procedure was performed by Fresenius (Bad Homburg, Germany) device in the donors from whom CD34+ peripheral blood stem cells higher than $20 \times 10^6/L$ according to the early measurement. The number of the CD34+ stem cells were counted following the procedure and the relationship between the number of the CD34+ stem cells and age of the donors was analyzed.

Results: The study included 53 healthy donors. No statistically significant difference was found between the groups with respect to early measurement values of CD34+ stem cells. No statistically significant result was found between the early measurement values obtained at the first and second days in the healthy younger group (the group aged below 50 years) whereas a statistically significant different result was obtained in the second day compared with the first day in the group aged over 50 years. No statistically significant difference was detected between the groups with respect to the amount of collected CD34+ stem cells per kg (bod weight). No statistically significant difference was determined between the groups regarding the amount of CD34+ stem cells. The bone pain was the most commonly found side effect.

Conclusion: As a conclusion, we have determined in this retrospective study that age is not a factor that may cause a failure of mobilization and that similar amounts of peripheral blood stem cells could be collected in both younger and older donors.

Keywords: Stem cell transplantation; Lenograstim; Filgrastim.

Yüksek İhtisas University, Faculty of Medicine, Hematology Department, Çankaya /Ankara

Zafer GOKGOZ, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Zafer GOKGOZ
Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hematoloji BD
Tel: 0505 824 23 44
e-mail:
drzafergokgoz@gmail.com,

Geliş tarihi/Received: 30.03.2019
Kabul tarihi/Accepted: 29.05.2019
DOI: 10.16919/bozoktip. 546993

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):100-5
Bozok Med J 2020;10(1):100-5

INTRODUCTION

Hematopoietic stem cell transplantation is a fully-curative treatment method in many malignant and benign diseases and performed in a progressively increasing number of cases (1). Fully-matched (10/10 fully matched), one mismatched (9/10 compliant), haploidentical or umbilical cord donors may be selected as a stem cell source in the patients in whom allogeneic stem cell transplantation is planned. The impact of the age on the number of CD34+ stem cells collected from donors is not clear since the studies have presented different outcomes on this issue. Many changes may occur in human hematopoietic system with advanced age (2). With advanced age, the functionality of B and T cells diminish and consequently immune system may be weakened (3). By aging, also incidence of hematological diseases associated with bone marrow increases (4-6). Despite all these increasing negative issues due to aging, hematopoietic stem cells reinitiate hematopoiesis thanks to their continuous self-renewal and differentiation properties in the patients in whom stem cell transplantation was performed (7). The mobilization from the healthy allogeneic stem cell transplant donor (healthy donor-HD) is performed with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). G-CSF is administered at a dose of 2.5 mcg/kg body weight for 4 days and early measurement of CD34+ stem cells is performed from peripheral blood of the donor at the 5th day. The stem cells are collected through an appropriate peripheral venous access of the donor (commonly through antecubital vein) or otherwise via catheter (via vascular access) in absence of an appropriate venous access. Even though, apheresis procedure is commonly performed in a single session, however, donors may undergo apheresis for up to three sessions in case of inadequate mobilization. The minimum recommended dose for engraftment is 2×10^6 CD34+ stem cells while optimal dose is 5×10^6 CD34+ stem cells. Bone pain, headache, myalgia, fatigue and thrombocytopenia may be monitored during administration of G-CSF. The serious adverse effects such as pulmonary embolism, myocardial infarction, spontaneous splenic rupture, acute iritis and very rarely cerebral infarction may be encountered (8). In this retrospective study, we analyzed the relationship between donor age and CD34 + stem cell mobilization.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study included 53 healthy and volunteer related stem cell donors by screening patient files in the Bone Marrow Transplant Unit of Ankara Medicana International Hospital between the years 2016 and 2018 (Ethical Committee Approval date and number 08.02.2019-27). All donors were over 18 years old (Range : 19-77 years). Because few data available comparing the age 50 years versus above 50 years we concluded to divide donors into two groups according the age 50. A hematologist from the bone marrow transplant team approved the donors by evaluating their detailed anamnesis, physical examination, complete blood count, biochemistry and infection markers, blood grouping and Rh typing, and pregnancy testing in the females of reproductive age. The donors with a chronic disease and ongoing medication were excluded from the study. All donors were mobilized using 2.5 mcg/kg lenograstim or filgrastim and underwent peripheral stem cell apheresis. The onset of G-CSF administration was accepted as the 1st day and the donors were undergone mobilization procedure with Fresenius (Bad Homburg, Germany) device if early measurement of CD34+stem cells revealed $20 \times 10^6/L$. The collection of minimum $2 \times 10^6/kg$ body weight CD34+ stem cells was targeted. The donors underwent apheresis procedure for 1 or 2 days according to that target cell dose or transplant planning of the patient. The blood volumes of the healthy donors (HD) who were decided to undergo procedure in the 2nd day were processed for 2-4 times and coagulated with 40-90 mL/minute acid-citrate dextrose as the coagulant. The healthy donors (HD) were administered 10% Calcium Gluconate.

Statistical Analysis

Data were analyzed by SPSS for Windows Version 23.0. The continuous variables were expressed as median (minimum-maximum); frequencies and percentages were used to express the categorical variables. The normal distribution is tested by One-Sample Kolmogorov Smirnov test. Probably due to the low sample size all of the data were not normally distributed. The difference between two groups in terms of continuous variables were analyzed by Mann-Whitney-U test. The repeated measurements were

compared by Wilcoxon test. Pearson Chi-square test and Fisher-Exact tests were used for the analysis of categorical variables. The statistical significance level was accepted as 0.05.

RESULTS

The present study included 53 donors. The donors were divided into two groups as subjects below 50 years old (n=30) and above 50 years old (n=23). Of the younger healthy donors (younger healthy donors, yHD) <50 years old; 40% (n=12) were female while 60% (n=18) were male. On the other side, 39% (n=9) and 60% (n=14) of the older healthy donors (older healthy donor, oHD) >50 years old were female and male, respectively. Median age of yHD was 36 years (range 19- 48 years) and median age of oHD was 55 years (range 50-77 years). Median body mass index (BMI) values in the yHD and oHD groups were 24.8 kg/m² (range 18.94-34.38 kg/m²) and 28.89 kg/m² (range 21.45-38.71 kg/m²), respectively. BMI values of the patients aged above 50 years old were higher than those aged below 50 years old (p=0.004). (Table 1). Median processed blood volume at the first day of apheresis procedure was 333.5 mL (range (230-455 mL) in the yHD group whereas that value was 335 mL (range 240-407 mL) in the oHD group. At the second day of apheresis procedure, median processed blood volume was 305 mL (range 250-350 mL) similarly with oHD group (median 246 mL; range 220-391 mL) (p=0,753).

At the first day of apheresis, early measurements revealed $64 \times 10^6/L$ CD34+ and $66 \times 10^6/L$ CD34+ stem cells in the yHD and oHD groups, respectively (Table 2). There was a quantitative difference between early measurement values of CD34+ stem cells in favor of oHD group but this difference was not statistically significant. Early measurement results of CD34+ stem cells at the second day were $55 \times 10^6/L$ and $31 \times 10^6/L$ in the yHD and oHD groups, respectively. No statistically significant difference was found between the early measurements at the first and second day in the yHD group whereas early measurement result of CD34+ stem cells in the oHD group was found statistically significantly lower at the second day compared with the first day. The number of the collected CD34+ stem cells per body weight was 5.05×10^6 in the yHD group whereas 4.4×10^6 CD34+ stem cells were collected in the oHD group and there was no statistically significant difference between the groups. At the second day of apheresis, 2.2×10^6 CD34+ stem cells were collected in the yHD group whereas 1.68×10^6 CD34+ stem cells were collected in the oHD group. The total numbers of the collected CD34+ stem cells in the yHD and oHD groups were 5.06×10^6 and 4.7×10^6 , respectively. No statistically significant difference was found between the groups in terms of total number of collected CD34+ stem cells. The frequencies of first and second apheresis sessions were also similar between the age groups (p=0,451). The adverse effect frequency was

Table 1. Demographic characteristics of healthy donors

	Age Group		p
	yHD	oHD	
	(n=30)	(n=23)	
	Median (min-max) / n (%)		
Age	36 (19-48)	55 (50-77)	
Gender			
Female	12 (40%)	9 (39.1%)	0,949**
Male	18 (60%)	14 (60.9%)	
Hgb (mg/dL)	14.8 (9.5-17.3)	14.7 (12-16.3)	0,979*
WBC (x10 ³ /μL)	6.91 (4.02-11)	7.12 (4.59-11.3)	0,851*
BMI (kg/m ²)	24.8 (18.94-34.38)	28,89 (21.45-38.71)	0,004*
*Mann Whitney-U test, ** Chi-square test, yHD: younger healthy donors, oHD: Older healthy donors			

also found similar between the age groups (Table2). The potential side effects that may develop due to administration of G-CSF were presented in Table 3. Bone pain was the most commonly found side effect

in both groups. Also fatigue, fever, headache and insomnia may be monitored due to administration of G-CSF in the healthy donors.

Table 2 Mobilization results

	Age Group		p
	yHD	oHD	
	(n=30)	(n=23)	
	Median (min-max) / n (%)		
Blood volume processed (mL)			
First	333.5 (230-455)	335 (240-407)	0,773
Second	305 (250-350)	346 (220-391)	0,753
Total	350 (230-690)	340 (240-798)	0,914
CD34+ cell day 1&2 (106/L)			
First	64 (22-284)	66 (24-138)	0,802
Second	55 (27-64)	31 (16-52)	0,117
CD34 (yield/kg)			
First	5.05 (1.7-19.01)	4.4 (1.08-10.99)	0,360
Second	2.2 (1.32-2.87)	1.68 (1.05-2.24)	0,465
Total	5.06 (2.08-19.01)	4,7 (2.13-10.99)	0,456
*Mann Whitney-U test, ** Wilcoxon test yHD: younger healthy donors oHD: older health donors			

Table 3. Side effects due to administration of G-CSF

	Age Group		p
	yHD	oHD	
	(n=30)	(n=23)	
	n(%)		
Side effects			0,973*
Bone pain	16 (53.3%)	8 (34.8%)	0,179*
Fatigue	5 (16.7%)	3 (13%)	1**
Fever	2 (6.7%)	2 (8.7%)	1**
Headache	3 (10%)	3 (13%)	0,529**
Insomnia	-	1 (4.3%)	0,434*
* Chi-square test; **Fisher-Exact test, yHD: younger healthy donors, oHD: older healthy donors			

DISCUSSION

Hematopoietic stem cell transplantation has a curative effect in many benign and malign hematological diseases. The incidence of hematological malignancies is increasing in older adults. In contrast with autologous stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation is performed with the cells obtained from the healthy donors (9). It is known that cellularity of bone marrow decreases with advancing age (10). Bone marrow stem cells of the elderly people seem to be less functional than those of younger ones. This fact can be encountered also in the hematopoietic stem cell dynamics which involve worse engraftment kinetics and outcomes encountered by autologous transplantations in the elderly patients compared with younger patients (11). Stem cell mobilization from healthy donors is a safe procedure, however, age and mobilization kinetics have been evaluated together only in a limited number of studies.

Suzuya et al. have analyzed age, gender, body mass index (BMI), white blood cell (wbc) count, platelet count prior to G-CSF and at mobilization of healthy donors and have detected that donor age is the most important predictive parameter for the mobilization induced by G-CSF (12). Various studies on donor age have presented different outcomes (13,14). De La Rubia et al. have reported that a higher number of CD34+ stem cells was collected in the younger donors (15). A retrospective study conducted on 83 healthy donors to establish a predictive model has determined that a higher amount of stem cells was collected from the donors aged below 50 years old (16). Sumithira Vasu et al. have shown in their study including 639 donors that age of the donor is strongly correlated with the amount of the collected peripheral blood stem cells (17). Motlló et al. have analyzed the results in their study conducted on donors with a median age of 50 years and figured out that apheresis of a higher amount of peripheral blood is needed to collect a sufficient amount of CD34+ stem cells from the donors aged over 55 years old. This outcome indicates that the amount of the collected stem cells per unit volume decreases by advancing age (18). In our study, the evaluation of mobilization kinetics with respect to age of healthy donor revealed that there was no statistically

significant difference between the early measurements of CD34+ at the first and second days in both groups whereas early measurement at the second day was statistically significantly lower than the first days in the oHD group. Similar processed blood volumes were determined in both groups were. This outcome indicates the possibility of mobilization insufficiency with advanced age. It is considered that gender has no impact on mobilization (19). Like our study Martino et al. have divided 246 healthy donors into three age groups according as 18-49, 50-59 and 60-70 years in their retrospective study. They have compared the age groups of the healthy donors according to the number of collected CD34+ stem cells and found no statistically significant difference (20).

Several side effects may be monitored due to administration of G-CSF. Similarly with clinical observations, bone pain was the most commonly monitored side effect in also our study. We have detected no relationship between side effects and age in the healthy donors.

We have administered lenograstim or filgrastim in the healthy donors. Since our study is a retrospective study and both G-CSF products could be absent in the pharmacy of the hospital and these products could be used instead of other, we could not determine which product including G-CSF was used in the healthy donors. On the other hand, no complication developed at the stages of G-CSF administration and apheresis in the healthy donors. The retrospective design and including a small number of patients may be considered as the limitations of the study.

As a conclusion, we have determined in this retrospective study that age is not a factor that may cause a failure of mobilization and that similar amounts of peripheral blood stem cells could be collected in both younger and older donors.

REFERENCES

1. Pandey T, Thomas S, Heller MT. Current Indications, Techniques, and Imaging Findings of Stem Cell Treatment and Bone Marrow Transplant. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(2):375-96.
2. Pang WW, Schrier SL. Anemia in the elderly. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(3):133-40.

3. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):958-65.
4. Lichtman MA, Rowe JM. The relationship of patient age to the pathobiology of the clonal myeloid diseases. *Semin Oncol*. 2004;31(2):185-97.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
6. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
7. Vose JM, Bierman PJ, Lynch JC, Atkinson K, Juttner C, Hanania CE, et al. Transplantation of highly purified CD34+Thy-1+ hematopoietic stem cells in patients with metastatic breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(3):262-71.
8. Bojanić I, Cepulić BG, Mazić S. Collection of hematopoietic progenitor cells from healthy donors. *Acta Med Croatica*. 2009;63(3):237-44.
9. Artz AS. Older patients/older donors: choosing wisely. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;70-5.
10. Muschler GF, Nitto H, Boehm CA, Easley KA. Age- and gender-related changes in the cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors. *J Orthop Res*. 2001;19(1):117-25.
11. Woolthuis CM, Mariani N, Verkaik-Schakel RN, Brouwers-Vos AZ, Schuringa JJ, Vellenga E. Aging impairs long-term hematopoietic regeneration after autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):865-71.
12. Suzuya H, Watanabe T, Nakagawa R, Watanabe H, Okamoto Y, Onishi T, et al. Factors associated with granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell yield in healthy donors. *Vox Sang*. 2005;89(4):229-35.
13. Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(9):873-80.
14. De Lavallade H, Ladaique P, Lemarie C, Fürst S, Faucher C, Blaise D, et al. Older age does not influence allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in a donor population of mostly white ethnic origin. *Blood*. 2009;113(8):1868-9.
15. De La Rubia J, Arbona C, De Arriba F, del Cañizo C, Brunet S, Zamora C. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion*. 2002;42(1):4-9.
16. Namba N, Matsuo K, Kubonishi S, Kikuchi T, Maeda Y, Niiya M, et al. Prediction of number of apheresis procedures necessary in healthy donors to attain minimally required peripheral blood CD34+ cells. *Transfusion*. 2009 ;49(11):2384-9
17. Sumithira Vasu, Susan F. Leitman, John F. Tisdale, Matthew M. Hsieh, Richard W. Childs, A. John Barrett, et al. . Bolan. Donor demographic and laboratory predictors of allogeneic peripheral blood stem cell mobilization in an ethnically diverse population. *Blood* 2008 112:2092-2100
18. Motlló C, Sancho JM, Grifols JR, Juncà J, Morgades M, Ester A, et al. Mobilization and engraftment of peripheral blood stem cells in healthy related donors >55 years old. *Cytotherapy*. 2014 ;16(3):406-11.
19. Dallavalle FM, Leoncino S, Ferremi Leali P, Marenchino D, Andreola G, Laszlo D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell collection from elderly related donors: a retrospective multicenter study on mobilization and collection efficiency. *DCTH*. 2013;3(7):212-7.
20. Martino M, Bonizzoni E, Moscato T, Recchia AG, Fedele R, Gallo GA, et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with lenograstim in healthy donors: efficacy and safety analysis according to donor age. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(5):881-8.

ASTIM TANILI HASTALARDA GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP YÖNTEMİ KULLANIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Traditional and Complementary Medicine Methods in Asthmatic Patients

Pınar YILDIZ GÜLHAN¹(0000-0002-5347-2365), Fatih ÜZER²(0000-0001-9318-0458), Ege GÜLEÇ BALBAY¹ (0000-0002-1557-7019)

ÖZET

Giriş: Günümüzde kronik hastalıkların artmasına paralel olarak, hastalıkların tedavisinde ve semptomların hafifletilmesinde Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) yöntemlerinin kullanımı artmaktadır. Bu çalışma astım tanılı hastaların GETAT kullanımlarını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Kastamonu Devlet Hastanesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Aralık 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran ve 6 aydan uzun süredir astım tanısı olan hastalar alındı. Yüz-yüze görüşme şeklinde yapılan ankette katılmayı kabul edenlere GETAT yöntemleri hakkındaki eğilimlerini ölçen sorular yöneltildi. Anket soruları GETAT kullanımını değerlendiren literatürler göz önüne alınarak göğüs hastalıkları bölümünde çalışan iki öğretim üyesi tarafından hazırlanmıştır. Hastaların demografik verileri ve anket cevapları değerlendirildi.

Bulgular: 71 hastanın yaş ortalaması 51±16.38 (minimum=19, maksimum=78 yıl) olup vakaların %21,1'i erkek (n=15), % 78,9'u (n=56) kadındı. Hastaların %35,2'si (n=25) GETAT yöntemlerinden birini kullandığını ve bu yöntemi kullanan hastaların %75'i (n=18) yarar gördüğünü ifade etmişlerdi. Hastaların %54,2'si bitkisel, %20,8'i apiterapi, %12,5'i hacamat, %4,2'si termal, %4,2'si tuz ve %4,2'si akupunktur yöntemini kullanmıştı. Astım kontrol düzeyi ve cinsiyet ile GETAT kullanımı arasında fark yoktu. Ek hastalığı olanlar olmayanlara göre GETAT yöntemini az kullanmaktaydı (p=0,049).

Sonuç: Astım hastalarında her üç kişiden birinin GETAT yöntemini kullandığı, sıklıkla da bitkisel ürünlerin tercih edildiğini saptadık. Astım hastalarında GETAT kullanımı konusunda geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Astım; Geleneksel ve tamamlayıcı tıp; Kontrol*

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, in parallel to increase in chronic diseases, the use of Traditional and Complementary Medicine (TCAM) methods is increasing in the relieving symptoms and treatment. This study aimed to evaluate TCAM use of asthma patients.

Material and Method: Patients with asthma diagnosis more than 6 months who admitted to Kastamonu State Hospital and Duzce University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases between December 2018-February 2019 were included to study. Questions that measure the tendency of TCAM methods to those who accepted to participate in the face-to-face interview were asked. Survey questions were prepared by two faculty members working in the chest diseases considering the literature that was evaluating the use of TCAM. Demographic data and questionnaire responses of the patients were evaluated.

Results:The mean age of 71 patients was 51±16.38 (minimum=19, maximum=78 years). 21.1% of the patients were male (n=15) and 78.9% (n=56) were female. Of the patients, 35.2% (n=25) reported using one of the TCAM methods, and 75% (n=18) of the patients were benefiting from used method. Of the patients 54.2% had used herbal, 20.8% had apitherapy, 12.5% had hijama, 4.2% had thermal, 4.2% had salt and 4.2% used acupuncture. There was no difference between asthma control level, gender and TCAM use. Patients with comorbidities, used the TCAM method less than those without (p=0.049).

Conclusion: It was determined that one of three asthma patients used TCAM method and often found that herbal products are preferred. Large-scale studies about use of TCAM in asthma patients are needed.

Key words: *Asthma; Control; Traditional and complementary medicine*

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.

²Kastamonu Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları

Pınar YILDIZ GÜLHAN, Dr. Öğr. Ü.
Fatih ÜZER, Uzm. Dr.
Ege GÜLEÇ BALBAY, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Pınar YILDIZ GÜLHAN
Düzce University, Konuralp
Campus. Faculty of Medicine,
Department of Pulmonology,
81620 Düzce/Turkey
Tel: +905059269128
e-mail:
pinariyildiz691@hotmail.com.

Geliş tarihi/Received: 22.05.2019
Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.568722

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):106-10
Bozok Med J 2020;10(1):106-10

GİRİŞ

Günümüz hekimliğinde tedavi anlayışı kanıta dayalı, koruyucu ve tedavi edici uygulamaları içeren çağdaş tedavi anlayışını kapsamaktadır. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamaları son dönemlerde dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de popülerlik kazanmıştır (1-3). Özellikle kesin tedavisi mümkün olmayan; kanser, romatizmal hastalıklar, diyabet gibi birçok hastalıkta legal ya da illegal yollardan alternatif tedaviler kullanılabilir (4,5). Solunum sistemi hastalıkları içinde astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) önemli kronik hastalıklar olup, hastalar tarafından zaman zaman alternatif tedavilere başvurulmaktadır.

GETAT yöntemlerinin yaygın olarak kullanıldığı kronik hastalıklardan biri olan astımda hastaların bu uygulamaları kullanmadan önce bu uygulamaların kanıta dayalı olup olmadığını öğrenme konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının çalıştıkları toplumun bu tedavilere yaklaşımı, bu uygulamaların olası riskleri, yararları ve kısıtlamaları gibi konularda bilgi sahibi olmaları ayrıca hasta ile yakınlarını bilgilendirme ve onlardan gelecek tüm soruları yanıtlayabilme bilgi ve becerisine sahip olmaları gerekmektedir.

Biz bu çalışmada astım tanılı hastalarımız GETAT kullanımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul; Helsinki deklarasyonu ile uyumlu olarak, çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2019/20 sayılı karar ile onay alındı.

Hasta Grubu

Çalışmaya Kastamonu Devlet Hastanesi ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Aralık 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran en az son 6 aydır astım tanısı olan hastalar alındı. Yüz-yüze görüşme şeklinde yapılan ankete katılmayı kabul edenlere GETAT yöntemleri hakkındaki eğilimlerini ölçen sorular yöneltildi. Bal ve bal ürünlerini kullanan (polen, propolis gibi) hastalar; 'apiterapi' kullanımı olarak değerlendirildi. İhlamur, nane gibi bitkileri satın almak ya da yetiştirmek

yoluyla kullanan ve aktardan hastalığı için bitki talep eden hastalar; 'bitkisel ürün' kullanıyor olarak değerlendirildi.

İşitme problemi olan, çalışmayı kabul etmeyen, <18 yaş olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır.

Astım kontrol testi

Astım kontrol testi (AKT); astım kontrolünün başarısını değerlendirmek için kullanıldı. AKT; günümüzde en çok kullanılan, astımın iyi veya kötü seyirde olduğunu gösteren önemli bir testtir. AKT, 5 sorudan oluşan bir ankettir. Hastalar, her bir soruya bir ile beş arasında puan verir. Beş sorunun toplam puanı, test sonucunu oluşturur. Toplam puan 25 ise tam kontrol, 24-20 ise kısmi kontrol ve ≤19 ise kontrol altında değil olarak değerlendirilir (6).

İstatistiksel Analiz

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences (Windows sürüm 20.0; SPSS Inc, Chicago [IL], ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmadaki tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maximum) hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki "Pearson Chi-Square" veya "Fisher's Exact Test" kullanılarak incelendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 71 hastanın yaş ortalaması 51 ± 16.38 (minimum: , maksimum: yıl) olup vakaların %21,1'i erkek (n=15), % 78,9'u (n=56) kadındı. Hastaların %42,3'ü (n=30) 10 yıldan uzun süredir astım tanılı idi ve % 56,3'ünde (n=40) astım dışında ek bir kronik hastalık mevcuttu. Hastaların % 59,2' si ortaöğretim mezunu, %74,6'sı (n=53) evli idi. Hastaların sosyo-demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %35,2'si (n=25) en az bir GETAT yöntemi kullandığını belirtmiştir. Hastaların %54,2'si (n=13) bitkisel yöntemi kullandığını belirtmiş ve %70,8'i (n=17) GETAT yöntemini rahatlatmak amacıyla, %62,5'i (n=15) balgam çıkarmayı kolaylaştırmak için kullanmıştır. %72,2'si (n=13) tercih ettiği GETAT yöntemini aktardan temin etmiştir. Hastaların GETAT kullanımına ilişkin bilgileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Sosyo-Demografik ve Klinik Özellikleri

Yaş (Ort ± SS)	51,84 ± 16.38	
	N=71	%
Cinsiyet		
Kadın	56	78,9
Erkek	15	21,1
GETAT[§] kullanımı		
Var	25	35,2
Yok	46	64,8
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	16	22,5
Ortaöğretim	42	59,2
Lise ve üzeri	13	18,4
Medeni durum		
Evli	53	74,6
Bekar	10	14,1
Dul	8	11,3
Sigara içme durumu		
İçiyorum	8	11,3
Bıraktım	15	21,1
Hiç içmedim	48	67,6
Hastalık süresi		
<5 yıl	26	36,6
5-10 yıl	15	21,1
> 10 yıl	30	42,3
Ek kronik hastalık varlığı		
Evet	40	56,3
Hayır	31	43,7
Astım Kontrol Test		
Kontrol altında	6	8,5
Kısmen Kontrol Altında	46	64,8
Kontrol altında değil	19	26,8

[§] : GETAT: Geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler

GETAT kullanan hastaların %75'i (n=18) herhangi bir bilgi edinmeden kullanmış ve çalışmaya katılan hastaların %90,2'si GETAT yöntemleri hakkında bilgi almak istediğini söylemiştir. Tüm hastalara AKT yapılmış, hastaların %64,8'i (n=46) kısmen, %8,5'i (n=6) kontrol altında değil, %26,8'i (n=9) tam kontrol olarak değerlendirilmiştir. GETAT kullanımı ile astım kontrol düzeyi arasında fark saptanmamıştır (p=0,983).

GETAT kullanımı ile; cinsiyet, eğitim ve ek hastalığı olanlar karşılaştırıldığında GETAT kullanımı ile cinsiyet ve eğitim düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile; p=0,864, p=0,298). Ek hastalığı olanlar GETAT yöntemini olmayanlara göre daha az kullanmaktaydı (p=0,049).

Tablo 2. Hastaların GETAT kullanımına ilişkin özellikleri

Hastaların GETAT kullanımına ilişkin özellikleri n=71		
ÖZELLİKLER	n	%
GETAT yöntemi kullanımı		
Evet	25	35,2
Hayır	46	64,8
Kullanılan GETAT yöntemi		
Hacamat	3	12,5
Hayvansal Ürün*	5	20,8
Bitkisel Ürün	13	54,2
Termal Yöntem	1	4,2
Akupunktur	1	4,2
Tuz Odası	1	4,2
GETAT kullanımını gerektiren semptomlar¹		
Öksürük	7	29,2
Balgam	15	62,5
Nefes darlığı	2	8,3
GETAT kullanım amacı¹		
Rahatlama	17	70,8
Ataklardan korunma	4	16,7
Destek	1	4,2
Tedavi	2	8,3
GETAT temin yöntemi²		
Aktar	13	72,2
İnternet pazarlama	2	11,1
Kendi ürünü	3	16,7
GETAT yönteminden fayda sağlama durumu¹		
Evet	18	75

¹: 1 kişi bu soruyu cevaplamamıştır
²: 7 kişi bu soruyu cevaplamamıştır
[§] : GETAT: Geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler

Tablo 3. GETAT yöntemlerini kullanan ve kullanmayan grupların karşılaştırılması

		GETAT (-) (n=)%	GETAT (+) (n=)%	p
Cinsiyet	Kadın	36(78,3)	20(80)	0,864
	Erkek	10(21,7)	5(20)	
Eğitim durumu	Okur yazar değil	11(24)	5(20)	0,298
	Ortaöğretim	29(63)	13(52)	
	Lise ve üzeri	13(6)	7(28)	
Astım kontrol test	Tam kontrol	4(8,7)	2(8)	0,983
	Kısmi kontrol	30(65,2)	16(64)	
	Kontrol altında değil	12(26,1)	7(28)	
Ek hastalık	Var	30(65,2)	10(40)	0,049
	Yok	16(34,8))	15(60)	

GETAT: Geleneksel ve tamamlayıcı tedaviler

TARTIŞMA

GETAT yöntemlerinin hem dünya genelinde hem ülkemizde kullanımı giderek artma eğilimindedir (1-3). Özellikle kesin tedavisi mümkün olmayan kanser, artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, diyabet gibi kronik hastalıklarda GETAT yöntemlerinin kullanımı giderek artmaktadır (4,6,7). Astım hastalarında GETAT kullanım sıklığını araştırdığımız bu kesitsel çalışmada hastaların üçte birinin GETAT kullandığı, eğitim düzeyi arttıkça GETAT kullanım sıklığının arttığı sonucuna varıldı.

GETAT kullanımı son yıllarda hem sanayileşmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan birçok ülkede düzenli bir şekilde artmıştır. GETAT kullanımı; Amerika'da %42,1, Avrupa ülkelerinde %49,3, Afrika ülkelerinde ise %80 oranına ulaşabilmektedir (7). Ülkemizle ilgili bu konuda sağlıklı veriler bulunmamaktadır.

Astım tüm dünyada önemli bir kronik sağlık problemidir. Astım dünyada 300 milyon kişiyi etkilemekte ve GINA'ya göre bu sayı 2025 yılında 400 milyona ulaşacaktır. Astım da GETAT yöntemlerinin sık kullanıldığı kronik hastalıklardan biridir (8). İngiltere'de yapılan bir çalışmada astımlıların yaklaşık %50'sinin GETAT

kullandığı, Almanya'da katılımcılarının %13'ü astım olan bir başka çalışmada ise hastaların %26,5'nin GETAT kullandığı tespit edilmiştir (9,10). Türkiye'de astım hastalarında GETAT kullanımı daha çok pediatrik hasta popülasyonunda çalışılmış olup, GETAT kullanımı oranı %60 civarında tespit edilmiştir (11). Kurt ve arkadaşları (12) alerjik hastalıklarda GETAT kullanımı araştıran bir çalışmada GETAT kullanımı nı %38 olarak saptanmıştır. Çalışmamız yetişkin popülasyonunda astımda yapılan birkaç çalışmadan biri olup çalışmamızda GETAT kullanımı %35 civarında tespit edilmiştir.

Modern tıbbın gelişiminden önce bitkiler hastalıkların tedavisinde en sık başvurulan doğal kaynakların başında sayılabilir. Yapılan çalışmalarda GETAT yöntemi kullanan hastaların önemli bir bölümünün bitkisel yöntemleri tercih ettiği görülmektedir. Türkiye'de geleneksel olarak kullanılan halk ilaçlarının çeşitliliği ise oldukça fazladır. Bunda Türkiye'nin zengin bitki florasının olması en büyük etkidir. Sanayi ürünü ilaçlarda çeşitli yan etkilerin görülmesi, maliyetlerinin yüksek olması bitkisel ilaçlara olan talebi arttırmaktadır (13). Çalışmamızda da en sık başvurulan GETAT yönteminin bitkisel kaynaklı olduğu tespit edildi.

Öztürk ve arkadaşları (11) tarafından GETAT kullanımıyla ilgili 11 çalışmanın analiz edildiği derlemede hastaların büyük bir kısmının (%79) GETAT ile ilgili bilgi kaynağının hastaların arkadaş ve akrabaları olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılanların sadece % 2-17'sinin sağlık çalışanlarından bilgi aldığı tespit edilmiştir. Diğer bilgi kaynakları ise internet ve televizyonu içeren medyadır. Amerika'da yapılan çalışmalarda %59 oranında, Meksika'da yapılan çalışmada %44 oranında tanıdık -eş dost birincil bilgi kaynaklarıdır (11). Bu çalışmada tanıdık-eş dosttan bilgi edinme %52 iken sağlık çalışanlarından bilgi edinimi %4,2 oranında kalmıştır. Bu sonuçların muhtemel nedeni hastaların doktor-hemşireler tarafından tepki göreceği endişesiyle bilgi istemeye cesaret edememeleri olabilir.

Hastaların GETAT kullanma nedenleri semptomların giderilmesinden tamamen kür sağlanmasına kadar değişen bir beklenti aralığında olabilir. Kaya ve arkadaşlarının (14) çocuk astım hastalarında yaptıkları çalışmalarında ebeveynlerin % 81.7'sinin tıbbi tedaviye

destek olmak için, % 17.8'inin ise tıbbi tedaviden tatmin olamadıkları için çocuklarında alternatif tedavi kullandığı görülmüştür. Spigelblatt ve arkadaşlarının (15) çalışmasına göre hastaların bir kısmının ilaçların yan etkisinden korktuğu için tamamlayıcı ve alternatif tedavilere yöneldiği görülmüştür. Bu çalışmada hastaların çok büyük bir kısmı rahatlatma amacıyla kullandığı tespit edildi.

Kaya ve arkadaşlarının (14) bronşial astım hastalarında GETAT yöntemlerinin kullanımıyla ilgili çalışmasında bu yöntemleri en az bir kez denemiş olanların yaklaşık %13'ü bu yöntemlerden fayda görmediğini belirtmiştir. Bu çalışmaya katılan hastaların %75'i kullandığı GETAT yönteminden fayda gördüğünü ifade etmiştir. Fakat biz GETAT kullanımının astım kontrolüne anlamlı bir etkisi olmadığını tespit ettik. Hastaların GETAT yöntemi kullanımı ile astım kontrolü arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu sonuçlardan hastaların psikolojik olarak kaygılarını giderdiği, iyi olacıklarına inanmalarının verdiği rahatlatma için kullandığını düşünebiliriz.

Yapılan birçok çalışmada GETAT kullanımının hastaların sosyodemografik özellikleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Literatürde yer alan bu bilgiler değişkendir. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezinin 2008 yılı aralık ayı verilerine göre Amerikalılarda GETAT kullanımı eğitim düzeyi yüksek olanlarda, kadınlarda ve gelir düzeyi yüksek gruplarda daha fazladır (16). Bu çalışmada astımlı hastaların GETAT kullanımının eğitimden bağımsız olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç olarak, astım hastalarında GETAT kullanımının azımsanmayacak düzeydedir. Buna rağmen GETAT kullanımının astım kontrolüne bir etkisinin olmadığını düşünüyoruz. Toplumdaki GETAT kullanımına olan bu ilginin ciddiyetle ele alınması gerekmektedir. Hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının yaşadıkları bölge ve ülkede en sık kullanılan GETAT yöntemleri hakkında doğru önerilerde bulunacak kadar bilgi sahibi olmalarının gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Tokem Y. Astımlı hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54(2): 189-196.

2. Linde K, Jonas WB, Melchart D, et al. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol.* 2001;30(3):526-31.
3. Orhan F, Sekerel BE, Kocabas CN, et al. Complementary and alternative medicine in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6):611-5.
4. Sirois FM. Provider-based complementary and alternative medicine use among three chronic illness groups: associations with psychosocial factors and concurrent use of conventional health-care services. *Complement Ther Med.* 2008;16(2):73-80
5. Gray RE, Fitch M, Goel V, et al. Utilization of complementary/alternative services by women with breast cancer. *J Health Soc Policy* 2003;16:75-84.
6. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
7. Özçelik G, Toprak D. Bitkisel Tedavi Neden Tercih Ediliyor? *Ankara Med.* 2015;15(2):48-58.
8. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59: 469-78
9. Ernst E. Complementary therapies for asthma: What patients use. *J Asthma.* 1998; 35(8): 667-71.
10. Schafer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J. Alternative medicine in allergies - prevalence, patterns of use, and costs. *Allergy.* 2002; 57(8): 694-700.
11. Ozturk C, Karatas H, Längler A, Schütze T, Bailey R, Zuzak TJ. Complementary and alternative medicine in pediatrics in Turkey. *World J Pediatr.* 2014;10(4):299-305.
12. Kurt E, Bavbek S, Pasaoglu G, Abadoglu O, Misirligil Z. Use of alternative medicines by allergic patients in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(5):289-94.
13. Melikoğlu G, Kurtoğlu S, Kültür Ş. Türkiye'de Astım Tedavisinde Geleneksel Olarak Kullanılan Bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2015; 19: 1-11.
14. Kaya Y, Ergüven M, Tekin E, Özdemir M, Yılmaz Hamzah Ö. Bölgeimizde çocuklarda bronşial astım tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri kullanımı. *Çocuk Dergisi.* 2009;9:84-9.
15. Spigelblatt L, Lañé-Ammara G, Pless IB, Guyver A. The use of alternative medicine by children. *Pediatrics.* 1994;94:811-4.
16. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report.* 2008;10;(12):1-23.

ATRİYOVENTRİKÜLER NODAL REENTRAN TAŞIKARDİ ABLASYONUNDA KOMPLİKASYON ORANLARIMIZ VE İŞLEM GÜVENİLİRLİĞİ

Our Complication Rates in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia

Mustafa YOLCU(0000-0002-2940-7248)

ÖZET

Giriş: Atrioventriküler nodal reentrant taşikardi (AVNRT) atriyal fibrilasyon ve flutter dışındaki düzenli re-entran paroksizmal supraventriküler taşikardilerin en sık görülen tipidir. Çalışmamızın amacı AVNRT ablasyonunda erken dönemde oluşabilecek komplikasyon oranlarını sunmak ve radyofrekans kateter ablasyonun (RFA) güvenilirliğini değerlendirmektir.

Metod: Çalışmaya Ocak 2012 ve Mart 2019 arası çarpıntı şikayeti ile başvurup yapılan elektrofizyolojik çalışmada AVNRT tanısı alıp RFA uygulanmış 129 erkek, 351 kadın toplam 480 hasta çalışmaya alındı. Hastaların işlem sırasındaki elektrofizyolojik ölçümleri ve komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: AVNRT ablasyonu ile ilişkili olarak hiçbir hastada ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyak tamponad izlenmedi. 2 hastada 1. ve 6. saatlerde sinüs ritmine dönen geçici AV blok tespit edildi. Sadece 1 hastada (% 0. 2) kalıcı pil takılmasını gerektiren AV tam blok izlendi.

Sonuç: AVNRT tedavisinde, semptomatik hastalarda, dikkatli ve uygun olarak yapılan RFA işlemi, çok yüksek başarı oranı ve düşük ve kabul edilebilir komplikasyon riskiyle kür sağlayabilecek güvenli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler; Taşikardi; Atrioventriküler nodal reentry; Radyofrekans kateter ablasyon

ABSTRACT

Introduction: Atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) is the most common type of regular reentry paroxysmal supraventricular tachycardias except atrial fibrillation and flutter. The goal of our study is to evaluate the safety of Radiofrequency ablation (RFA) and to represent the early complication rates of AVNRT ablation.

Methods: Between January 2012 and March 2019, RFA was performed with AVNRT diagnosis on a total number of 480 patients which were consisted of 129 males and 351 females whose complaints was palpitations. Electrophysiologic measurements and complications during the RFA were recorded.

Results: No deaths, myocardial infarction, stroke and cardiac tamponade related to RFA were observed in the patients. Transient AV blockage was observed twice which were resolved into sinus rhythm in the first and the 6th hours. Only one patient needed a pacemaker due to the AV blockage.

Conclusion: In the treatment of AVNRT, careful and appropriate radiofrequency ablation in symptomatic patients is a safe treatment method that can cure with very high success rate and low and acceptable complication risk.

Keywords; Tachycardia; Atrioventricular nodal reentry; Radiofrequency catheter ablation.

Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD., İstanbul.

Mustafa YOLCU, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YOLCU
Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi
Merkez mahallesi, Çukurçeşme Cad.
no: 51
Gaziosmanpaşa/İstanbul/Türkiye
Tel: +90552383776
e-mail:
yolcudoctor@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 27.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 06.08.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.570464

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):111-14

Bozok Med J 2020;10(1):111-14

Giriş

Supraventriküler taşikardiler (SVT) tüm yaş gruplarını etkileyebilen, ani başlayıp ani sonlanan ve yaşam kalitesini önemli derecede kötüleştirebilen bir hastalık grubudur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre SVT insidansı 36/100.000 kişi/yıl, prevalansı ise 2,29/1000 olarak belirtilmiştir (2).

Atriyoventriküler nodal reentran taşikardi (AVNRT) ise atriyal fibrilasyon ve flutter dışındaki düzenli reentran paroksizmal SVT'lerin en sık görülen tipidir (3,4). Kalp atımları düzenli ve hızlıdır, ne zaman başlayıp sonlanacağı ve süresi belli değildir. Taşikardi sırasında hafif çarpıntı hissinden senkopa kadar uzanan geniş semptom görülebilir (5). Kadınlarda daha sıktır. Taşikardi sırasında kalp hızı genellikle 100-240/dakika arasındadır (3-5).

AVNRT atriyoventriküler düğüm içinde, birbirine paralel ilerleyen, yavaş ve hızlı yol olarak tanımlan iki yolun kullanıldığı bir reentri mekanizması ile oluşur (6). Hızlı ve yavaş yol; yapısal olarak özelleşmediklerinden histolojik incelemelerde diğer AV nod dokusundan ayrılamazlar ve fonksiyonları nedeniyle ayrılmış olarak kabul edilirler (7).

AVNRT tedavisinde radyofrekans kateter ablasyonunda (RFA) hedef yavaş yolun ortadan kaldırılması ya da modifiye edilmesidir. Çalışmamızın amacı AVNRT ablasyonunda erken dönemde oluşabilecek komplikasyon oranlarını sunmak ve RFA'nın güvenilirliğini değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

1. Çalışmaya alınma

Özel Medicana İstanbul Beylikdüzü, Çamlıca ve Bahçelievler hastaneleri ve Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Kardiyoloji kliniklerine Ocak 2012 ve Mart 2019 arası çarpıntı şikayeti ile başvurup yapılan elektrofizyolojik çalışmada (EFÇ) AVNRT tanısı almış ve RFA uygulanmış 129 erkek, 351 kadın toplam 480 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda en az 2 ve üzeri SVT atağı olması ile EFÇ ve RFA kararı verildi. Hastaların işlem sırasındaki elektrofizyolojik ölçümleri ve komplikasyonlar kaydedildi. Araştırmanın yapılabilmesi için Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı.

2. EFÇ ve RFA işlemi

Hastalar 12 saat açlık sonrası herhangi bir sedasyon olmadan lokal femoral anestezi ile işleme alındı. Koroner sinüs, diagnostik kateter ve ablasyon kateteri (4-mm tip ablasyon kateteri (Marinr RF, Medtronic, Minneapolis, USA)) kullanıldı. Sağ ve sol anteriör oblik floroskopik görüntüler altında işlem yapıldı. Bazal şartlarda taşikardi indüklenmediği durumlarda atropin (0.01–0.02 mg/kg) yapıldı ve atropin altında stimülasyon ile taşikardi indüklendi. AVNRT tanısı, EFÇ'de AH mesafesinde 50 msn ve üzerinde ani uzama (Jump) ile birlikte eko vurusunun olması, jump-eko vurusunu takiben taşikardinin indüklenmesi ve taşikardi sırasında VA mesafesinin HIS kateterinde 70 msn'nin altında ölçülmesi ile konuldu. Ablasyonda Koch üçgeni mid ve superior bölgelerinden oluşan klasik yaklaşım ve Koch üçgeni inferior ve koroner sinüs ostium anterior komşuluğundaki bölgelerden oluşan alternatif yaklaşım olarak başlıca iki bölge hedeflendi. Her iki bölgeden yapılan RFA'da da hastalarda kavşak ritminin ortaya çıktığı, RFA sonrası yapılan atriyal ve ventriküler programlı stimülasyonla taşikardinin tekrar oluşturulmadığı ve jump-eko vurularının kaybolduğu tespit edildi. Ve bu kriterler başarılı ablasyon kriteri olarak kabul edildi. Hastalar RFA sonrası 12-24 saat takip edildi. Oral 100 mg/gün asetilsalisilik asit tedavisi ile taburcu edildi. Herhangi bir antiaritmik tedavi verilmedi.

3. İstatistiksel analiz

Değişkenlerin ve testlerin değerlendirilmesinde SPSS (SPSS for Windows 16.0, USA) istatistik programı kullanıldı. Numerik değişkenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışmaya 480 AVNRT ablasyonu yapılan hasta alındı. Hastaların %27'si erkek (n=129), %73'ü kadındı (n=351). Hastaların yaş ortalaması 41,3±17,4 yılı. Hızlı-yavaş ve yavaş-yavaş AVNRT'ler çalışmaya alındı. Taşikardi siklus uzunluğu 345±50 ms idi. Floroskopi süresi 17,4±5,7 idi. RFA uygulaması sırasında junctional ritim %97,5 hastada görüldü. RFA başarı oranı %99,1 idi (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların bazal özellikleri ve ablasyon sırasındaki ölçümler

Hasta özellikleri	n=480
Yaş	41,3±17,4
Cinsiyet (K/E)	351/129
Diabetes mellitus	47 (%9,7)
Hipertansiyon	89 (%18,5)
Sigara	134 (%27,9)
Taşikardi siklus uzunluğu (ms)	345±50
Floroskopi süresi (Dakika)	17,4±5,7
Junctional ritim	468 (%97,5)
RFA başarı oran	476 (%99,1)

2 hastada retroaortik olarak sola geçilerek ablasyon yapılması gerekti. AVNRT ablasyonu ile ilişkili olarak hiçbir hastada ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyak tamponad izlenmedi. 2 hastada derin ven trombozu gelişti. Minor komplikasyon olarak 3 hastada asemptomatik minimal perikardiyal efüzyon, 6 hastada kasık yerinde transfüzyon yada cerrahi operasyon gerektiren hematom ve 2 hastada 1. ve 6. saatlerde normal sinüs ritmine dönen geçici AV blok tespit edildi. Sadece 1 hastada (% 0.2) kalıcı pil takılması gerektiren AV tam blok izlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Komplikasyon oranları

Komplikasyonlar	n=480
Minimal perikardiyal efüzyon	3 (%0.6)
Giriş yeri hematomu	6 (%1.2)
Geçici AV tam blok	2 (%0.4)
Kalıcı AV tam blok	1 (%0.2)
Ölüm	0
İnme	0
Myokard enfarktüsü	0
Kardiyak tamponad	0

TARTIŞMA

AVNRT atriyal fibrilasyon ve flutter dışındaki paroksizmal supraventriküler taşikardilerin %60'ını oluşturan bir ritim bozukluğudur (8). Biz çalışmamızda AVNRT tedavisinde uygulanan RFA'nın düşük ve kabul edilebilir komplikasyon oranı ile güvenilir ve etkin bir tedavi

yöntemi olduğunu gösterdik. Atriyoventriküler nod; Todaro tendonu, koroner sinüs ostiumu ve triküspit kapak septal yaprakçığının oluşturduğu Koch Üçgeni içinde bulunan bir yapıdır (9,10). Atriyoventriküler nodal reentran taşikardi, atriyoventriküler düğüm içinde birbirine paralel ilerleyen, anatomik yada fonksiyonel olarak birbirinden ayrılmış, yavaş ve hızlı olarak tanımlanan 2 yolun kullanıldığı bir reentri sonucu gelişir (6,8). Yavaş yol ablasyonunda, kompakt AV düğümün posterior bölgesinde yerleşmiş olan atriyoventriküler demet hedef ablasyon bölgesidir (8). AVNRT ablasyonu sırasında işleme bağlı belirli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %27'si erkek (n=129), %73'ü kadındı (n=351). Kadınlarda AVNRT sıklığının daha fazla olduğu konusundaki literatürdeki bilgilere benzer olarak bizim hasta grubumuzda da benzer sonuçlar elde edildi. Farklı çalışmalarda işlem başarı oranı %97-99 arasında belirtilmiştir (11,12,13). Bizim çalışmamızda da işlem başarı oranımız %99.1 di. Çalışmamızda floroskopi süresi de diğer çalışmalar ile benzerdi (13,14).

Klasik RFA yaklaşımında daha çok mid ve superior segment bölgeler hedef olup ablasyon sırasında yada sonrasında kalıcı blok gelişme riski %1 civarı olarak belirlenmiştir (15). Buna alternatif olarak Koch üçgeninin inferior komşuluğunda, çok komponentli atriyal elektrogramların kaydedildiği bölgelerin yavaş yolu işaret ettiği düşüncesi tam blok açısından bu bölgenin RF ablasyon için daha güvenli olduğunu göstermiştir (16). Ancak çalışmalarda bu yöntemde de blok riski %0,8 olarak belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda 3 hastada AV blok gelişti. 2 hastada ilk 6 saatte blok düzeldi. Ancak 1 hastada (%0,2) AV tam blok devam etti ve hastaya kalıcı pil takıldı.

Farklı çalışmalarda klinik olarak önemsiz perikardiyal efüzyonun %1.5-4 oranında olduğu gösterilmiştir (18-20). Bizim çalışmamızda da 3 hastada minimal perikardiyal efüzyon tespit edildi. Literatür ile benzer oranda, 2 hastada derin ven trombozu ve 6 hastada kasık yerinde transfüzyon yada cerrahi operasyon gerektiren hematom oluştu (21).

AVNRT ablasyonu sırasında hayatı tehdit eden komplikasyonlar çok nadir olarak görülebilmekte olup bizim çalışmamızda ölüm, miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyak tamponad gibi hayatı tehdit eden komplikasyon görülmedi.

SONUÇ

SVT'lerin en sık görülen tipi olan AVNRT tedavisinde, semptomatik hastalarda, dikkatli ve uygun olarak yapılan RFA işlemi, çok yüksek başarı oranı ve düşük ve kabul edilebilir bir komplikasyon riskiyle kür sağlayabilecek güvenli bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. U.S. Department of Health & Human Services (DHHS): Centers for Disease Control Vital and Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: annual summary with detailed diagnosis and procedure data (1999). DHHS Publication No. (PHS) 2001-1722, 2001.
2. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:150-7.
3. Miles WM, Zipes DP. Atrioventricular reentry and its variants: Mechanisms, clinical features, and management. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 488-504.
4. Akhtar M. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Med Clin North Am* 1984; 68: 819-30.
5. Fogel RI, Prystowsky EN. Atrioventricular Nodal Reentry. In: Podrid P, Kowey PR, editors. *Cardiac Arrhythmia: Mechanism, Diagnosis and Treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 828-846.
6. Josephson ME. Supraventricular Tachycardia. In: Josephson ME, editor. *Clinical Cardiac Electrophysiology*. Malvern, PA: Lea & Febiger; 1993. p. 181-274.
7. Keim S, Werner P, Jazayeri M, et al. Localization of the fast and slow pathways in atrioventricular nodal reentrant tachycardia by intraoperative ice mapping. *Circulation* 1992; 86:919-925.
8. Özin B. Atrioventriküler nodal reentrant taşikardinin radyofrekans kateter ablasyonu. *Ana Kar Der* 2002;2:160-4.
9. Lev M, Widran J, Erickson EE. A method for the histopathologic study of the atrioventricular node, bundle, and branches. *AMA Arch Pathol* 1951; 52:73-83.
10. Widran J, Lev M. The dissection of the atrioventricular node, bundle and bundle branches in the human heart. *Circulation* 1951; 4:863-7.
11. Sankhyan N, Vykunta Raju KN, Suvasini S, Gulati S. Management of raised intracranial pressure. *Indian J Pediatr* 2010;77:1409-1416.
12. Mierzwa J, Wronski J, Juniewicz H, Abraszko R. Analysis of own clinical material treated by conservative and aggressive control of intracranial hypertension. *Neurol Neurochir Pol.*, 1999;33(5):1077-87.
13. Kabul AK, Yıldırım E, Gürsoy E ve ark. Two-catheter ablation technique in AVNRT ablation: GATA experience. *Gülhane Tıp Dergisi* 2016;58:45-47.
14. Miller RD, *Miller's Anesthesia*, 8th Ed, Elsevier, Philadelphia, 2015: 2158-99.
15. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 671-677.
16. Steven D, Rostock T, Hoffmann BA, et al. Favorable outcome using an abbreviated procedure for catheter ablation of AVNRT: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2009; 20: 522-525.
17. Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, et al. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. *Eur Heart J*. 2001; 22: 82- 88.
18. Pires LA, Huang SK, Wagshal AB, et al. Clinical utility of routine transthoracic echocardiographic studies after uncomplicated radiofrequency catheter ablation: a prospective multicenter study. The Atrik Investigators Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(10): 1502-7.
19. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atrik Multi-center Investigators Group. *Circulation* 1999; 99(2): 262- 70.
20. Schaer BA, Maurer A, Sticherling C, et al. Routine echocardiography after radiofrequency ablation: to flog a dead horse? *Europace* 2009; 11(2): 155-7 (8-30)
21. Tanboğa İH, Kurt M, Işık T, et al. Catheter ablation treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *Dicle tıp dergisi* 2012;39(2):166-73.

İNFERTİL BİREYLERDE SEMEN HACİM VE SPERM UZUNLUK ÖLÇÜMLERİNİN EZRİN VE N-KADERİN PROTEİNLERİ İLE İLİSKİLENDİRİLMESİ

Association of Semen Volume and Sperm Length Measurements with Ezrin and N-Cadherin Proteins in Infertile Men

Esra İBİŞ¹(0000-0001-9030-9068), Nazlı Ece GÜNGÖR ORDUERİ²(0000-0003-1868-4140)

ÖZET

Amaç: İnfertil bireylere ait sperm hacim/uzunluk oranları ve spermiyogenezin fizyolojik sürecinde aktin bağlayıcı protein olan ve bir çapraz bağlayıcı olarak kortikal hücre iskeleti ile plazma membran proteinleri arasında bulunan ezrin, ile bir transmembran glikoproteinleri olan N-kaderin kolakizasyonlarının araştırılması gerçekleştirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: N= 18 infertil bireyde hacim/uzunluk oranları ve sperm sayımı gerçekleştirilen semen örnekleri sperm yayma preparatları Kruger Kriterlerine göre mikroskop altında incelendi. Her grup için sperm uzunluk ölçümleri gerçekleştirildi, immüno Floresan boyama ile ezrin ve N-kaderin lokalizasyon ve ekspresyonları değerlendirildi.

Bulgular: Sperm uzunluklarının hacim yoğunluklarına oranla azaldığı ve sperm uzunluğunun sperm sayısı ile arasında anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Sperm kuyruk uzunluğu anomalisinin infertilite üzerinde etkin bir durum olduğu ancak ezrin ve N-kaderin lokalizasyon ve ekspresyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Sperm sayısı/hacim ve sperm uzunluk oranlarının infertil bireylerde spermiyogenezin fizyolojik sürecine bağlı olarak gelişebileceği ilk kez bu proje ile gösterilmiş olup, sperm morfolojik özelliklerinin semen hacmi ile ilişkili olabileceği ve infertil bireylerde belirli fonksiyonel proteinlerin tespitinin gerçekleşmesine yönelik çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Erkek infertilitesi; Semen analizi; Sperm uzunluğu; Ezrin, N-kaderin

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the sperm volume/length ratios of infertility individuals and N-cadherin co-localizations, which are the actin binding protein in the process of spermiogenesis, and ezrin, which are between the cortical cell skeleton and plasma membrane proteins, as a cross-linker.

Material- Method: Semen samples taken from infertile individuals (N=18) examined by microscopy after staining and fixation. The volume/length ratio was performed. Sperm morphology was examined as sperm smear preparations according to Kruger Criteria. Sperm length measurements were performed for localization and expression parameters of ezrin and N-cadherin were examined by immunofluorescence staining.

Results: The sperm length of the patients with similar morphological criteria decreased with respect to volume and there was a significant correlation between sperm length and sperm count. It was found that sperm tail length anomaly was effective on infertility, but there was no significant difference in localization and expression of ezrin and N-cadherin compared to control group.

Conclusion: It has been shown for the first time that sperm count/volume and sperm length ratios may develop depending on the process of spermiogenesis in infertile individuals, it is emphasized that sperm morphological features may be related to semen volumes and necessity of studies for the detection of certain functional proteins in infertile individuals is emphasized.

Key Words: Male infertility; Semen analysis; Sperm length; Ezrin; N-cadherin

¹Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Esra İBİŞ, Bilim Uzm.
Nazlı Ece GÜNGÖR ORDUERİ, Dr. Öğr. Ü.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Ece ORDUERİ
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Protokol Yolu No: 45, 10. Cd.
2. kat 34010 Zeytinburnu/İstanbul
Tel: 444 8 276

e-mail:
nordueri@biruni.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 14.06.2019
Kabul tarihi/Accepted: 04.11.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.578028

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):115-21
Bozok Med J 2020;10(1):115-21

GİRİŞ

Sperm morfolojisi değerlendirmesi infertil bireylerde sperm fiziksel özelliklerini içeren bir testtir. Rutin semen analizinde morfoloji sperm fiziksel özelliklerinin görsel olarak değerlendirilmesidir. Mikroskopik inceleme, sperm sayısı, hareketliliği, yuvarlak hücre sayısı, aglünitasyonun varsa derecelendirilmesi, morfoloji ve yuvarlak hücrelerin sınıflandırılmasını kapsar (Tablo 1). Sağlıklı bir bireye ait sperm hücresi baş, boyun ve kuyruk olarak 3 bölümden oluşur. Normal bir sperm morfoloji özellikleri Kruger strict parametreleri ve WHO kriterleri ile belirlenmiştir. WHO kriterlerine göre spermelerin en az %30 unun morfolojisinin iyi olması gereklidir. Belirlenen kriterlere göre baş uzunluğu 5-6 µm genişliği ise 2,5-3,5 mikron olmalıdır. Akrozom başın %40-%70 ini oluşturmalıdır. Orta parçanın genişliği 1 mikron uzunluğu ise 1.5 x baş uzunluğu olmalıdır. Kuyruk boyu yaklaşık 45 mikron uniform, orta parçadan daha ince, kıvrılmamış, kırık içermeyen boyu yaklaşık 45 mikron olmalıdır (1). Testis, immünolojik olarak ayrıcalıklıdır, ve kan-testis bariyeri seminifer tübüllerde spermatogenez sürecine katkıda bulunur. Bu bariyerin kontrol mekanizmasında yer alan pek çok protein vardır (2). Ezrin bir çapraz bağlayıcı olarak kortikal hücre iskeleti ile plazma membran proteinleri arasında bulunur ve membrane yüzey yapısına katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar insan testisinde ezrin ekspresyonunun varlığını göstermiştir. Ezrin plazma zarının yeniden şekillenmesi ile görevli olarak proteindir ve insan spermünde bulunup kapasitasyonda görevlidir (3). N-kaderin kalsiyum bağımlı hücre-hücre yapışması ve hücre içi sinyalde görevli transmembran glikoproteindir. Yapılan çalışmalarda N-kaderin sübselüler lokalizasyonu ve dölleme ile ilişkisi belirlenmiştir. N-kaderin gamet etkileşimi ile ilgili hücresel bölgelerde lokalize edilmiş testis kökenli bir sperm proteini olarak belirlenmiştir. Görev olarak sperm-zona pellisuda etkileşimine katılmaz ancak sperm-olemma adezyon ve füzyon olaylarında görevlidir (4). Mikroskopik değerlendirme sonucunda spermiyogram WHO parametrelerine göre değerlendirilir (5). Bu bilgilerin ışığında bu çalışma ile N-kaderin ve ezrin proteinlerinin varlığı ile birlikte sperm hacim/uzunluk değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. Normal Spermiyogram Parametreleri

Parametreler	Normal Değer
Semen volümü (ml)	1.5
Total sperm sayısı	39 milyon
Sperm konsantrasyonu	15 milyon/ml
Total motilite	40 (%)
Progressive motilite	32 (%)
Vitalite	58 canlı sperm (%)
Sperm morfolojisi	4 normal formlar (%)
pH	>7.2
Peroksidaz-pozitif lökosit	<1.0 milyon/ml
MAR testi	<50 (%)
Immunobead test	< 50 (%)
Seminal çinko	>2.4 (umol/ejakülat)
Seminal fruktoz	>13 (umol/ejakülat)
Seminal nötral glikozidaz	29 (mU/ejakülat)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sperm morfolojik analizleri

N=18 infertil, N=18 kontrol bireyin semen analizi gerçekleştirilmiştir. 45 derecelik açı ile sperm smear yapılarak Maygrünwald boyası ve Giemsa boyası uygulanmıştır. Nikon Eclipse E100 mikroskop ile kontrolü yapılarak sperm yapılarının; baş, boyun ve kuyruk uzunlukları, Nikon DSL arayüzünde ölçülmüştür.

İmmünofloresan analizleri

Preparatlar 1X Tris Buffer içerisinde bekletilen 10 mM proteinaz K ile nemli ortamda 2 saat inkübe edildikten sonra %4 formaldehit ile 1 saat fikse edilmiştir. %0.1 Triton 0.1 ml BSA inkübasyonundan sonra Anti-ezrin (Kat no: abcam 231907) ve N-kaderin (Kat no: abcam 76057) hazırlanan 1:100 oranda antikorlarda gece boyu inkübe edilmiş ve PBS ile yıkanmıştır. İmmünofloresan mikroskop olan Olympus BX61 ile fotoğraflandı. Görüntüler, Photoshop Adobe (version 3.0) ile birleştirilmiştir.

Floresan yoğunluk analizleri

Sperm yayma preparatlarında gerçekleştirilen ezrin ve N-kaderin hedef proteinin floresan yoğunluğu ImageJ 1.45 programı (US National Institutes of Health, Bethesda, MD;http://rsbweb.nih.gov/ij) kullanılarak ölçülmüştür.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler GBSTAT bilgisayar programı kullanılarak Dunnett's test devamında two-way ANOVA kullanılarak Student's t testi çiftli karşılaştırmaları ile gerçekleştirilmiştir. (*: p<0.05)

Tablo 2. İnfertil Bireylere ait S permiyogram Analizleri

Örnek numaraları	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Parametreler	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak	Opak
Renk	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül
Koku	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül	Özgül
pH	8	7,5	7	8	8,5	8	7	8	8,5	8	8	8
İleri Hızlı Hareketli	50	4	37	54	33	62	75	53	55	55	30	54
Yerinde Hareketli	10	3	12	1	15		1	1	7	1	2	1
Hareketsiz	40	93	51	45	52	37	24	46	38	43	68	45
Normal	2	1	1	46	37	35	58	40	25	50	45	36
Baş Anomali	78	92	81	32	19	26	22	40	65	34	15	43
Gövde Anomali	8	5	12	10	9	13	7	8	3	10	10	9
Kuyruk Anomali	12	2	6	12	35	26	13	22	7	16	30	12
Volüm (ml)	4	4,5	9	2,5	1	2,5	7	3	3	2	5	1,5
Lifefaksiyon	45	30	-	35	35	40	25	40	-	-	-	40
Tüm ejakülat (ml)	192	13,5	153	137,5	35	75	476	249	135	60	355	130
1 cc ejakülat	48	3	17	55	35	30	68	83*	45	120*	71*	87*

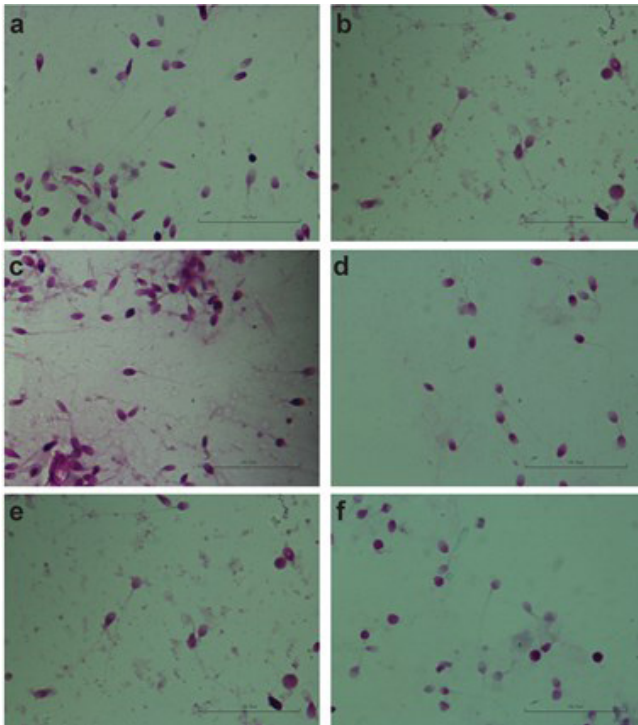
BULGULAR

İnfertil Bireylere ait Semen Hacim ve Karakteristik Sperm Analizleri

Semen analizleri gerçekleştirilen infertil bireylerde WHO parametrelerine göre hacimsel ve morfolojik özellikleri izlenen ve yoğun hacimde ki hastaların değerlendirildiği sayısal değerler Tablo 2' de sunulmuştur. Örneklerden 8, 10, 11 ve 12'de digger infertil bireylere göre 1 cc'de olması gerekenden daha yüksek hacim tespit edilmiştir. (*: p < 0.05)

Yüksek Semen Hacmine Sahip İnfertil Bireylerde Morfolojik Boyanma Paterni

Tablo 2'de tespit edilen infertil bireylerde hacimsel analizlere ek olarak WHO parametrelerine özgün morfolojik değişiklikler izlenmiş (Şekil 1) ve kontrol bireylere göre (Şekil 1a ve 1b) olarak izlenen hacimsel yoğunluğun olduğu semen örneklerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. (*: p < 0.05)



Şekil 1. Morfolojik boyama protokolü uygulanmış sperm yayma preparatları. a ve b; Kontrol (fertil birey), c; örnek no 8, d; örnek no 10, e; örnek no 11, örnek no 12. Fotoğraflar 10x büyütme ile gösterilmektedir. Skala bar: 50 µm.

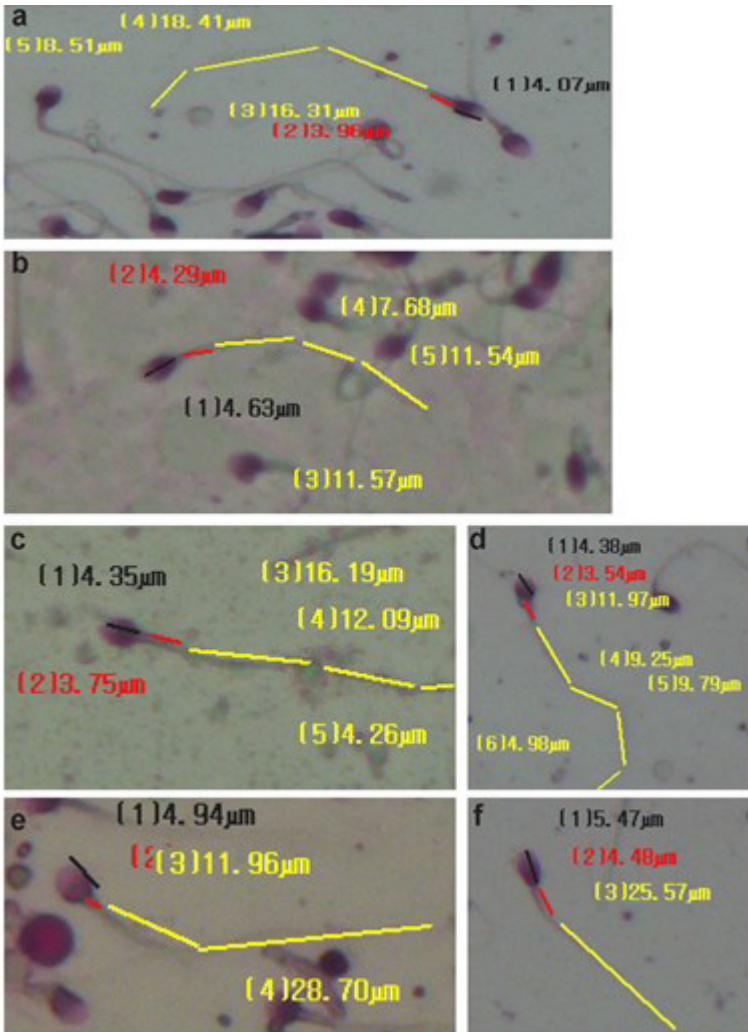
Yüksek Semen Hacmine Sahip Olan İnfertil Bireylerde Sperm Uzunluk Ölçümleri

Şekil 1’de sperm yayma tekniği ile tespit edilen sperm genel morfolojilerine ek olarak infertile bireylerde sperm uzunluk ölçümleri gerçekleştirilmiş (Şekil 2) ve sayısal değerleri Tablo 3’de sunulmuştur. Kontrol bireylere göre (Şekil 2a ve 2b) olarak izlenen hacimsel yoğunluğun olduğu sperm uzunluklarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 3). (*; $p < 0.05$)

Semen Analizi ve Uzunluk Ölçümlerinin İstatistiksel Analizi

Hacim yoğunluğu tespit edilen infertil bireylerde sperm sayısı ve iyi morfolojideki sperm uzunlukları arasında zıt korelasyon olduğu tespit edildi. Sperm sayısı fazla olan bireylerde sperm uzunluklarının daha kısa olduğu tespit edildi. Sperm olgunlaşma sürecinde önemli olduğu bilinen boyun ve kuyruk uzunluklarının yüksek hacimli semen analizlerinde düşük olduğu tespit edildi. (*; $p < 0.05$).

Şekil 2. Sperm baş, boyun ve kuyruk ölçümlerinin yoğun hacimli semen örneklerinde incelenmesi. a; örnek no 8, b; örnek no 10, c;örnek no 11, d;örnek no 12. Fotoğraflar 40x büyütme ile gösterilmektedir.



Yüksek Semen Hacmine Sahip Olan İnfertil Bireylerde N-kaderin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu

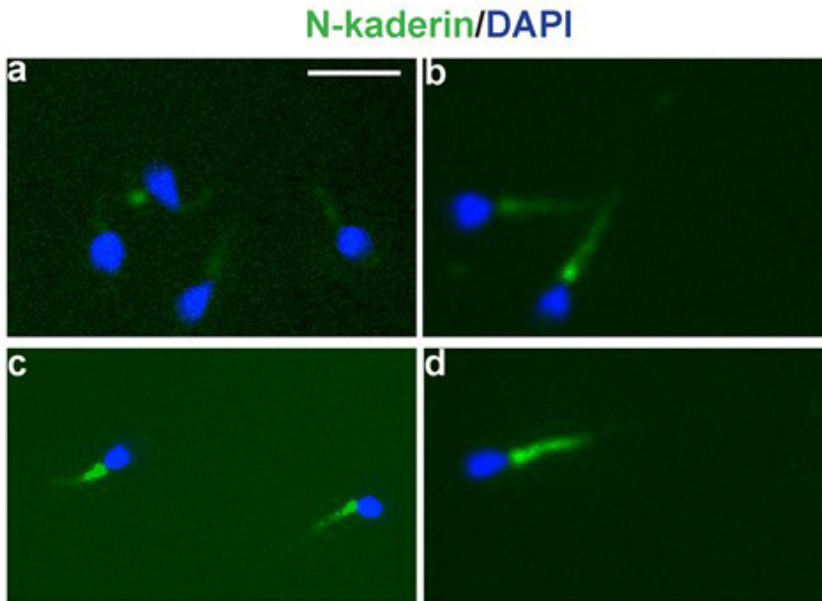
Şekil 2' te gözlenen morfolojik özelliklere ek olarak sperm ölçümlerinde düşük uzunluk tespiti gözlenen hacimsel olarak yoğun semenlere ait sperm analizlerinde boyun bölgelerinde ezrin ekspresyonu gösterilmiştir (Şekil 3). Seçilen örnek semenlere ait sperm bölgesel ekspresyonları boyun bölgesinde tespit edildi ve ekspresyon şiddetinde örnek 8 ile örnek 10,11 ve 12 arasında ekspresyon şiddetinde artış gözlenirken, diğer 3 infertil bireyde anlamlı N-kaderin ekspresyon farkı gözlenmedi. (Şekil 3a, b, c ve d.)

Yüksek Semen Hacmine Sahip Olan Hastalarda Ezrin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu

Detaylı morfolojik sperm ölçümlerinde düşük uzunluk tespiti gözlenen hacimsel olarak yoğun semenlere ait sperm analizlerinde boyun bölgelerinde ezrin ekspresyonu gösterildi. (Şekil 4.) Seçilen örnek semenlere ait boyun bölgesindeki lokalizasyonu tespit edildi ve anlamlı bir ekspresyonu şiddetinde fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 3. İnterfil Bireylere ait Sperm Uzunluk Ölçümleri

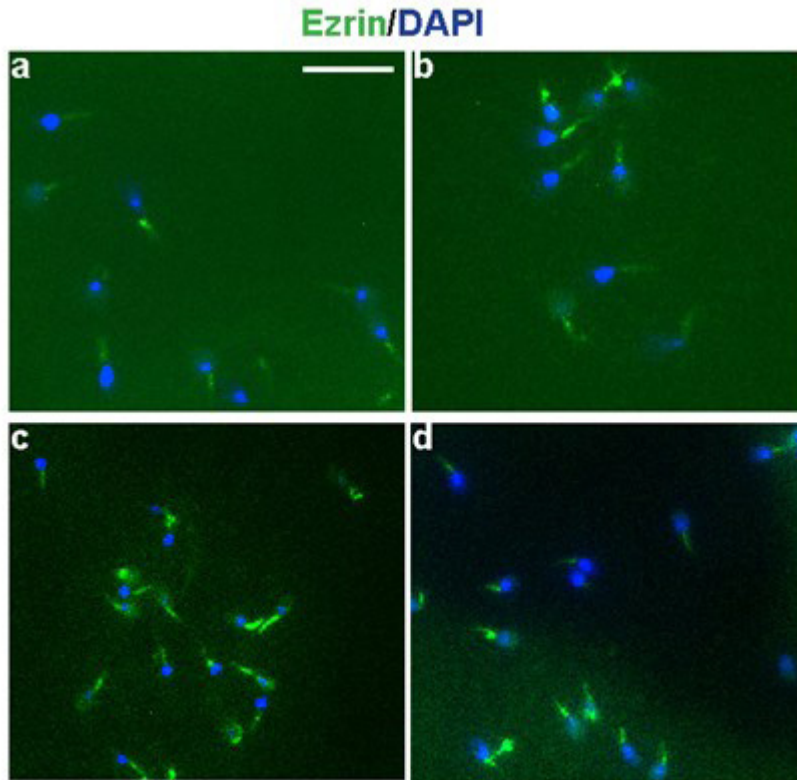
Sperm/Ejakulat	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Referans Aralık
Baş uzunluğu (µm)	17	4,05	1,12	3.46-5.11
Boyun uzunluğu (µm)	12	3,96*	2,43	1.62-2.63
Kuyruk uzunluğu (µm)	12	25,18*	2,56	36.18-49.75
Total sperm uzunluğu (µm)	17	36,26	11,93	40.45-54.04
Sperm konsantrasyonu (milyon)	12	3,75	2,34	1.2-243
Motil sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	12	4,90	5,20	0.075-121.91
Total sperm (milyon)	12	170	141	3-891
Baş anomalisi (%)	12	45,5	26,5	2.5-16



Şekil 3. Yoğun hacimli semen örneklerinde sperm immüno Floresan boyamaları a; örnek no 8, b; örnek no 10, c; örnek no 11, d; örnek no 12. Fotoğraflar 40 x büyütme ile gösterilmektedir. N-kaderin (FITC), Nükleus boyası (DAPI).

Tablo 4. Total Ezrin ve N-kaderin ekspresyonunun yoğun hacimli semen örneklerinde sperm immüno-floresan boyama seviyeleri. *:p>0.05

	Kontrd	İnfertil
Ezrin	1.23 ± 0.04	4.35 ± 0.13*
N-kaderin	1.57 ± 0.34	3.17 ± 0.09 *
sperm sayısı, n=100 her bir yayma preparatında		



Resim 4. Yoğun hacimli semen örneklerinde sperm immünofloresan boyamaları a; örnek no 8, b; örnek no 10, c; örnek no 11, d;örnek no 12. Fotoğraflar 20x büyütme ile gösterilmektedir. Ezrin (FITC), Nükleus boyası (DAPI)

TARTIŞMA

Spermatogenez ve daha spesifik olarak spermiyogenez sırasında kuyruk uzaması Sertoli ve germ hücrelerinden oluşan seminifer tübüllerin germinal epitelinde ortaya çıkar bununla birlikte Sertoli hücre fonksiyonu başarılı sperm gelişimi ve spermatogenezin tamamlanmasını belirler (6). Sperm bileşenlerinin toplam uzunluklarını, ve ejakülat içindeki değişkenlik dereceleri semen analizinde elde edilen karakteristik özellikler ile etkileşimdedir. Benzer şekilde daha düzgün sperm uzunluğu ölçümlenen sperm hareketli olma olasılığı daha yüksektir. CASA verileri PC1 tarafından

değerlendirildiği üzere toplam uzunluk ölçümlerinin başka bir bileşenle etkisi yoktur (7). İnsan sperm uzunlukları ile hacimsel yoğunluk arasında fazla bilgi yoktur ve semen karakteristik özelliklerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile sperm bileşenlerinin uzunluklarının ölçümleri belirlenmiş ve önemli regülatör proteinlerin immünohistokimyasal analizleri yapılmıştır. Bu çalışma ile ilk kez, infertil bireylerde daha yüksek sperm konsantrasyonunun ortalamasının altında flagellum ölçütlerine sahip olduğu gösterilmiştir ve bu durumun ejakülat içeriğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu

çalışmanın amacı testislerdeki farklı sperm ölçütlerinin ejakülat içeriğine bağlı olarak değişiminin ve sperm gelişimindeki testise-özgün önemli motor proteinler arasındaki ilişkinin saptanması olarak kurgulanmıştır. Bulgularımıza göre farklı semen analizine sahip farklı sperm ölçütleri olduğu tespit edilmiştir. WHO kriterlerine göre hareketlilik değişiklikleri için flagellum ortalama uzunlukları ve toplam sperm uzunluğu ile pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Hem flagellum hemde toplam uzunluk arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Ortalama sperm uzunlukları ve sperm karakteristik özellikleri arasında bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (8). Bulgularımıza göre, infertile bireylerde ortalama sperm baş ve kuyruk uzunluğunun yoğun konsantrasyonlu semende düşük olduğu tespiti yapılmıştır. Bu durumun spermiyogenezin fizyolojik süreciyle ve Sertoli-germ hücre bağlantı kompleksleri etkileşimiyle olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma ile birlikte sperm uzunluğu ile sperm gelişimi arasında bir bağlantı olduğu belirlenmiş sperm morfolojik ölçütleri analiz edilmiştir. Bu ölçütler istatistiksel olarak belirlenmiştir ve sperm hücre fonksiyonu ile bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir. Sperm konsantrasyonu ve sperm aktin bağlayıcı proteinler ile Sertoli ilişkili proteinler incelenmiş buna ek olarak sperm kuyruk ölçümlerinin bağlantılı olduğu belirlenmiştir.

Ortalama flagellum ve total sperm uzunlukları tüm semen özellikleri ile fertil bireylerde pozitif yönde anlamlı olarak ilişkisi olduğu bilinmekte iken infertile bireylerde protein regülasyonunun etkisi gözlenmiştir. Sperm konsantrasyonu ile protein ekspresyon ve lokalizasyonlarında anlamlı bir fark gözlenememekle birlikte sperm bileşenlerinin uzunluklarındaki değişikliklerin farklı regülatör proteinleri etkisinde olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Sonuçlarımızda ezrinin özellikle boyun ve kuyruk bölgesinde ekspresyonu gösterilmiştir. Böylece ezrin lokasyonu ile semen analizlerinin ilişkisi kurgulanmış ve ileri çalışmalar için semen hacim, sperm uzunluk, ve regülatör protein ekspresyonlarının araştırılmasına olanak sağlanacağı düşünülmüştür. Belirli morfolojik özelliklere sahip spermin fertilizasyonu sağladığı

ancak ejakülat içeriğine bağlı olarak morfolojik özelliklerinin normalden düşük syrettiğinin gözlenmesi, spermiyogenez sırasında belirli düzenleyici proteinlerin de rolleri olduğunu düşündürmekte ve spermiyogenez fizyolojisi odaklı, ejakülat spermdeki rollerinin araştırılması ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Erdemir, F., F. Fırat, and Y. Gençten, Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ve klinik önemi. *Turk Urol Sem*, 2011. 2: p. 11-7.
2. Cheng, C.Y. and D.D. Mruk, The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacological reviews*, 2012. 64(1): p. 16-64.
3. Wang, L., et al., The role of ezrin-associated protein network in human sperm capacitation. *Asian journal of andrology*, 2010. 12(5): p. 667.
4. Marín-Briggiler, C., et al., Neural cadherin is expressed in human gametes and participates in sperm-oocyte interaction events. *International journal of andrology*, 2010. 33(1): p. e228-e239.
5. Organization, W.H., WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010.
6. Cheng, C.Y. and D.D. Mruk, Actin binding proteins and spermiogenesis: Some unexpected findings. *Spermatogenesis*, 2011. 1(2): p. 99-104.
7. Ben, M.R., et al., Genetic aspects of male infertility: From bench to clinic. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*, 2019. 47(1): p. 54-62.
8. Lu, J.-C., Y.-F. Huang, and N.-Q. Lü, WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: its applicability to andrology laboratories in China. *Zhonghua nan ke xue= National journal of andrology*, 2010. 16(10): p. 867-871.
9. Nakagawa, S. and M. Takeichi, Neural crest emigration from the neural tube depends on regulated cadherin expression. *Development*, 1998. 125(15): p. 2963-2971.
10. O'shaughnessy, P., et al., Effect of FSH on testicular morphology and spermatogenesis in gonadotrophindeficient hypogonadal mice lacking androgen receptors. *Reproduction (Cambridge, England)*, 2010. 139(1): p. 177.

SAĞLIK ÇALIŞANLARI ARASINDA SIK GÖRÜLEN GASTROİNTESTİNAL RAHATSIZLIKLAR

The Frequent Gastrointestinal Disorders Between Health Workers

Elif BÖREKÇİ (0000-0002-2450-5615)

ÖZET

Amaç: Üçüncü basamak bir hastanede görev yapan sağlık çalışanları arasında, sıkça rastlanan ve günlük yaşamımızı etkileyen irritabl barsak sendromu, fonksiyonel dispepsi ve gastroözefageal reflü hastalığı gibi rahatsızlıkların görülme sıklığını araştırmaktır. Gereç ve Yöntem: Doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli içeren toplam 64 kişiye Roma IV kriterlerine göre hazırlanmış toplam 17 adet sorudan oluşan anket uygulanmış ve veriler toplanmıştır. Bulgular: 64 kişinin 12'sinde (%18,8) IBS, 18 'ünde(%28) FD ile uyumlu semptomlar mevcuttu. GÖRH görülme sıklığı %20,3 (13 kişi) idi. Doktorların %15'inde IBS, %30'unda FD, %23'ünde GÖRH vardı. Hemşirelerin ise %25'inde IBS, %30'unda FD, %25'inde GÖRH vardı. Diğer personelin ise %16'ında IBS, %22'inde FD, %11'inde GÖRH olduğu görüldü. Sonuç: Toplumumuzda sık rastlanan ve günlük yaşamı etkileyip iş gücünü azaltabilen bu rahatsızlıkların sağlık çalışanlarında görülme oranı genel toplumdaki ile benzerdir.

Anahtar kelimeler: *Irritabl barsak sendromu; Fonksiyonel dispepsi; Örtüşme; Sağlık çalışanları*

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the prevalence of disorders such as irritable bowel syndrome (IBS), functional dyspepsia (FD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) that affect our daily life, in our health care workers. Materials and Methods: A total of 64 health care workers, including physicians, nurses and other health personnels; a questionnaire consisting of 17 questions prepared according to Rome IV criteria was applied and data were collected. Results: There were IBS in 12 (18.8%) of the 64 health care workers and FD compatible symptoms in 18 (28%). The incidence of GERD was 20.3% (13 people). 15% of the doctors had IBS, 30% had FD, and 23% had GERD. 25% of the nurses had IBS, 30% had FD and 25% had GERD. The other personnel were IBS in 16%, FD in 22% and GERD in 11%. Conclusion: The prevalence of these disorders in health care workers is similar to the general population.

Key words: *Irritabl bowel syndrome; Functional dyspepsia; Overlap; Health care workers*

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Manisa, Türkiye

Elif BÖREKÇİ, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi, Elif BÖREKÇİ
Celal Bayar University, School of
Medicine, Department of Internal
Medicine, Manisa/Turkey
Tel: +90 505 643 11 72
+90 216 542 44 44
e-mail:
drelifg@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.06.2019
Kabul tarihi/Accepted: 26.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.580746

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):122-25
Bozok Med J 2020;10(1):124-25

GİRİŞ

Fonksiyonel dispepsi (FD), irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve gastroözefagealreflü hastalığı (GÖRH) toplumda çok yaygın görülen ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan rahatsızlıklardır (1). Bunlardan IBS ve FD fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar sınıfındadır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, anatomik veya biyokimyasal patolojiler ile açıklanamayan gastrointestinal sistemde ortaya çıkan karın ağrısı, erken doyma, bulantı, şişkinlik, distansiyon ve düzensiz defekasyon gibi çeşitli semptomları içerir (2). IBS, kronik karın ağrısı ve değişen bağırsak alışkanlıkları ile karakterize gastrointestinal sistemin fonksiyonel bir bozukluğudur. Roma IV kriterlerine göre IBS, son üç ayda ortalama olarak her haftada en az bir gün olmak üzere, kriterlerden iki veya daha fazlasıyla ilişkili tekrarlayan karın ağrısı olarak tanımlanmaktadır: a. Defekasyon sonrası rahatlama; b. Dışkı sıklığında değişiklik ile ilişki; c. Dışkı formunda bir değişiklik ile ilişki (görünüm) (3, 4)

IBS klinik olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Alt grupları ayırt etmek için; dışkı kıvamı, defekasyon sıklığından daha güvenilir kabul edilmektedir. Bu amaçla Bristol Görsel Dışkı Ölçeği (Bristol Stool Scale) kullanılmaktadır. Dışkı kıvamını açıklayan bu ölçeğe göre, IBS 4 alt gruba ayrılır: kabızlık baskın (IBS-C), diyare baskın (IBS-D), karışık (mix) (IBS-M) ve tanımlanamamış tip (IBS-U) (5, 6).

Roma IV kriterlerine göre; FD ise, aşağıdaki semptomların bir veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlanır: postprandiyal doluluk, erken doyma, epigastrik ağrı veya epigastrik yanma ve yapısal hastalık kanıtı olmamasıdır (7). FD' nin baskın semptomlarına göre iki alt tipi tanımlanmıştır. Postprandiyal distress sendromu (PDS), rahatsız edici derecede postprandiyal dolgunluk ve / veya erken doyma ile karakterizedir. Diğer alt tip olan Epigastrik ağrı sendromu (EAS) ise, özellikle postprandiyal olmayan rahatsız edici epigastrik ağrı veya yanma ile karakterizedir (4, 7).

IBS, FD veya GÖRH' dan birine sahip bireyler genellikle ikinci bir örtüşen hastalıktan muzdariptir çünkü, bu rahatsızlıklar arasında örtüşme (overlap) yaygındır (1). Bu çalışmanın amacı; hastanemizde görev yapan sağlık çalışanları arasında, sıkça rastlanan ve

günlük yaşamımızı etkileyen IBS, FD ve GÖRH gibi rahatsızlıkların görülme sıklığını tanımlayabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bozok Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde görevli çalışmaya katılmayı kabul eden, anemi veya anlamlı kilo kaybı gibi alarm semptomları bulunmayan, kronik bir hastalığı olmayan doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli arasında yapılmış tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Çalışanlarımıza Roma IV kriterlerinden yola çıkarak hazırlanmış IBS ve FD' yi sorgulayan toplam 17 sorudan oluşan anket uygulanmış ve veriler toplanmıştır. Çalışma öncesinde Etik kurul izni alınmıştır (kayıt no:2019-03-53).

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler 'SPSS' 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) ortamında bilgisayara kaydedildi. Veriler tanımlayıcı istatistik yöntem ile incelendi, sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan 64 sağlık personelinden 26' sı (%40,6) doktor, 20' si (%31,3) hemşire, 18' i diğer personel idi. Çalışanların 43' ü (%67,2) kadın 21'i (%32,8) erkek; ortalama yaşları 33,9±5,6 (min:22-max:52), ortalama vücut kitle indeksleri 26 ±3,6 idi. Tüm çalışanlar dikkate alındığında 64 kişinin 12'sinde (%18,8) IBS, 18 'ünde (%28) FD ile uyumlu semptomlar mevcuttu. GÖRH görülme sıklığı %20,3 (13 kişi) idi (Tablo-1).

Tablo-1: Sağlık çalışanlarımızda IBS, FD ve GÖRH görülme sıklığı

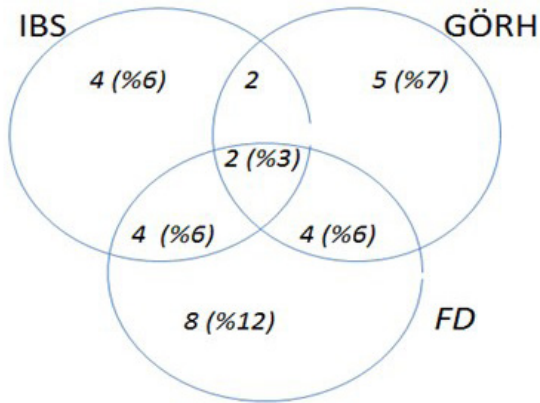
	IBS-C	Fonksiyonel dispepsi		GÖRH
		EAS	PDS	
Doktor (n:26)	4 (%15)	7 (%27)	1 (%3)	6 (%23)
Hemşire (n:20)	5 (%25)	5 (%25)	1 (%5)	5 (%25)
Diğer personel (n:18)	3 (%17)	3 (%17)	1 (%5,5)	2 (%11)
TOPLAM (64)	12	15	3	13

FD' si olanlardan 15'i (%83) epigastrik ağrı sendromu, 3' ü (%16) ise postprandiyal distres sendromu alt tipine uymakta idi. FD' ye sahip olan 18 hastanın 6'sına (%30) GÖRH, 6'sına (%30) IBS eşlik etmekte idi.

Tablo-2: Cinsiyete göre IBS alt tipleri dağılımı

	IBS ALT TİPLERİ				TOPLAM
	IBS-C	IBS-D	IBS-M	IBS-U	
KADIN	6	1	2	0	9
ERKEK	2	0	1	0	3
TOPLAM	8	1	3	0	12

Çalışmaya katılan 43 kadının 9' unda (%21), 21 erkeğin ise 3' ünde (%14) IBS semptomları mevcuttu. IBS alt tiplerine ayrıldığında; IBS bulunan 12 kişiden 6' sının semptomları kabızlık baskın tip, 2' sinin diyare baskın tip, 4' ünün ise mix tip ile uyumlu idi (Tablo-2). IBS semptomları olan 12 kişinin 5' ine (%41) EAS, 1' ine (%8) ise PDS, %33' üne (4 kişi) ise GÖRH eşlik ediyordu. Toplam 64 sağlık çalışmamızın 2' sinde (%3) ise IBS, EAS ve GÖRH üçlü birlikteliği mevcut idi (Şekil-1).



Şekil-1: Toplam 64 sağlık çalışmamızın IBS, FD ve GÖRH için örtüşme durumu (kişi sayısı ve % olarak belirtilmiştir)

Çalışmaya katılanlar; doktor, hemşire ve diğer personel olarak gruplandırıldığında doktorların %15' inde IBS, %30' unda FD, %23' ünde GÖRH vardı. Hemşirelerin ise %25' inde IBS, %30' unda FD, %25' inde GÖRH vardı. Diğer personelin ise %16' sında IBS, %22' sinde FD, %11' inde GÖRH olduğu görüldü.

Çalışmaya katılanların hiçbiri düzenli olarak non-steroid antiinflamatuvar, steroid veya asetil salisilik asit kullanmıyordu. Proton pompa inhibitörü (PPI) kullananlar topluluğun %24' ünü oluşturuyordu ve PPI kullananlar genellikle epigastrik ağrı sendromu veya reflü semptomları olanlar idi. Ayrıca çalışmaya katılanların yalnızca 6' sı (%9,4) düzenli olarak spor yaptığını belirtmiştir.

TARTIŞMA

Hastanemizde çalışmakta olan sağlık personeline, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardan olan IBS ve FD görülme sıklığı toplumdaki görülme sıklığı ile benzerdir. Hastanemiz personeline IBS prevalansı %18,8; FD prevalansı ise %28 bulunmuştur. FD prevalansı dünya genelinde %10-30 olarak bildirilmiştir ancak; toplumdan topluma büyük farklılıklar göstermektedir (8). IBS görülme sıklığı ise Türkiye'de %12,4- %19,0 iken, dünyada %4-35 arasında olduğu bildirilmektedir. (9, 10)

Kadınlarda IBS' nin genel prevalansı ve kabızlık-baskın IBS olma olasılığı erkeklere göre daha yüksektir (11). Çalışmamızda da, kadın sağlık çalışanlarında erkeklere göre IBS nin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca hem kadınlar hem de erkeklerde kabızlık baskın tip daha ön planda olan IBS alt tipi olarak bulunmuştur. Çalışan hastane personelimiz arasında IBS en fazla hemşirelerde, FD ise doktor ve hemşirelerimizde daha fazla oranda görülmektedir .

GÖRH' nin birçok tanımı yapılmıştır. Dünyada en çok kabul gören GÖRH tanımı, haftada en az bir kez pirozis ve/veya regürjitasyon şikayetlerinin olmasıdır. Türkiye'de GÖRH prevalansı ortalama %23 civarındadır (12). Bizim çalışmamızda bu tanıma göre, GÖRH görülme sıklığı %20,3 idi ve literatür ile uyumlu idi.

Fonksiyonel dispepsi önceleri idiyopatik bir hastalık olarak kabul edilirdi ancak bu görüş değişmektedir. Bazı durumlarda, akut enfeksiyöz gastroenterit sonrası fonksiyonel dispepsi gelişebilmektedir bu inflamasyonun etiyopatogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (13, 14). Helicobacter pylori (H. Pylori), FD tanısının bilinen bir sebebidir. Ancak, çoğu H. pylori hastası FD geliştirmeyen, bu nedenle bu vakaların çoğunda H. Pylori saptanması tesadüfi bir bulgudur.

Bununla birlikte, dispepsi hastalarının bazılarında, H. Pylori' nin eradikasyonu özellikle epigastrik ağrı asıl sorun olanlarda dispeptik yakınmaları uzun vadede iyileştirir (13,15). Ayrıca; fonksiyonel dispepside gastrik ve duodenal motilite bozuklukları da gözlemlenmiştir (13).

IBS, FD ve GÖRH toplumda sık görülen, günlük yaşamı etkileyebilen fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklardandır. Bu rahatsızlıklar tek başlarına olabileceği gibi ikisi veya üçü bir arada aynı hastada bulunabilir. Bu duruma örtüşme (overlap) denir. Bu durumların birden fazlasının örtüşmesini yaşayan hastalar muhtemelen en çok etkilenen ve doktora en fazla başvuran grubu oluşturmaktadır. GÖRH, FD ve IBS prevalansını araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Her üç koşul arasında örtüşme sıklığı daha çok Asya ülkelerinde araştırılmıştır (1, 16). Bununla birlikte, genel popülasyondaki üç hastalık arasında (GERD, FD ve IBS) örtüşme sıklığı iyi belirlenememiştir. Çalışmamıza göre ise; çalışanların %3 ünde (2 kişi) her üç rahatsızlık bir arada (overlap) bulunmaktadır. Hastane çalışanlarımızda saptanan IBS, FD, GÖRH rahatsızlıkları %3-6 oranında örtüşmekte idi ve daha sıklıkla IBS-FD veya GÖRH-FD birlikteliği mevcuttu. Sonuç olarak, Roma IV kriterlerini kullanarak GÖRH, FD ve IBS prevalansını ve bunların örtüşmelerini hastanemiz sağlık çalışanları üzerinde değerlendirdik. Toplumumuzda sık rastlanan ve günlük yaşamı etkileyip iş gücünü azaltabilen bu rahatsızlıkların sağlık çalışanlarımızda görülme oranının genel toplumdaki ile benzer olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlap between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-6
2. Functional Gastrointestinal Disorders: Novel Insights and Treatments, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minn. *Med-scape General Medicine*. 1999;1(3)
3. Lacy, B. E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., &Spiller, R. (2016). Bowel disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1393-1407.
4. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J NeurogastroenterolMotil*. 2017 Apr 30;23(2):151-63
5. Heaton KW, Lewis SJ. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920-4

6. Mearin, F, Lacy, BE, Chang, L, Chey, WD, Lembo, AJ, Simrén, M, Spiller, R, and The Rome IV Committees (2016). Bowel Disorders. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gut-brain interaction, Drossman, DA, Chang, LC, Kellow, WJ, Tack, J, and Whitehead, WE, ed. Raleigh, NC: The Rome Foundation, pp. 967-1057
7. Stanghellini V, Chan FK, andHasler WL. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016 May; 150(6):1380-92
8. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661-6
9. Özden A, Köksal AS, Oğuz D, ve ark. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl bağırsak sendromu görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*.2006;5:4-15
10. Pektaş B, Yıldırım A, Aksoy Gökmen A, Uzun B, Güngör S, Peker BO. İrritabl barsak sendromlu hastalarda blastocystis hominis sıklığının araştırılması. *Journal of Clinical and Experimental Investigations cilt.5, sayı:2* 945 -346
11. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:991.
12. Bor S, Sarıtaş Yüksel E. How is the gastroesophagealreflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/ esophagitis/ Barrett's esophagus/carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? *Turk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 1); 4-9
13. Talley NJ, Goodsall T, Potter M. Functional dyspepsia. *Aust Prescr*. 2017;40(6):209-13
14. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
15. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference Kyoto global consensusreport on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
16. Lee SY, Lee KJ, Kim SJ, Cho SW. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophagealreflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201

MATÜR KATARAKTI OLAN HASTALARDA FEMTOSANİYE LAZER FAKOEMÜLSİFİKASYON CERRAHİSİ

Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery in Eyes with White Mature Cataract

Servet CETİNKAYA (0000-0003-3795-5356), Fikret UCAR (0000-0002-7980-7311)

ÖZET

Amaç: Matür kataraktı olan hastalarda Femtosaniye Lazer ile yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisinin, klasik fakoemülsifikasyon cerrahisi ile kıyaslanması.

Gereç ve Yöntemler: Femtosaniye Lazer ile yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren matür kataraktı olan 34 hastanın 34 gözü (Grup 1), klasik fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren matür kataraktı olan 34 hastanın 34 gözü ile retrospektif olarak kıyaslandı (Grup 2).

Sonuçlar: İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Operasyon öncesi ve sonrası düzeltilmemiş ve en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri açısından da iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p değerleri sırasıyla, 0.659, 0.634, 0.603 and 0.557). İkinci grupta, radyal yırtık, arka kapsül perforasyonu ve vitre kaybı oranı daha fazla idi ve fako zamanı daha uzun idi, ancak fark anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla, 0.06, 0.06, 0.113 ve 0.07).

Sonuç: Femtosaniye Lazer ile yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisi güvenli ve etkin bir metottur. Klasik fakoemülsifikasyon cerrahisi ile kıyaslandığında, radyal yırtık ve arka kapsül perforasyonu gibi komplikasyonların oranı daha düşük ve fako zamanı daha kısadır, ancak aradaki fark anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: FLAC; Klasik fakoemülsifikasyon; Matür katarakt; Radyal yırtık

ABSTRACT

Purpose: To compare the results of femtosecond laser-assisted cataract surgery with conventional cataract surgery in eyes with white mature cataract.

Material and Methods: Thirty-four eyes of 34 patients with white mature cataract who had undergone femtosecond laser-assisted cataract surgery (FLACS) (Group 1) were compared retrospectively with 34 eyes of 34 patients with white mature cataract who had undergone conventional cataract surgery (Group 2).

Results: In respect to the mean age and sex, there were no significant differences between the two groups. There was no significant difference between the mean preoperative and postoperative uncorrected distance visual acuity (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA) of Group 1 and Group 2 (P values, 0.659, 0.634, 0.603 and 0.557, respectively). The percentages of radial tears, posterior capsule rupture and vitreous loss were higher and phaco time was longer in Group 2 than in Group 1, but the differences were not significant statistically (p values, 0.06, 0.06, 0.113 and 0.07, respectively).

Conclusion: FLACS is a safe and effective surgery for white mature cataract. When compared with conventional phacoemulsification surgery, although the percentages of some intraoperative complications such as radial tears and posterior capsule ruptures are lower and phaco time is shorter in FLACS, the differences are not significant statistically.

Keywords: FLACS; Conventional phacoemulsification; White mature cataract; Radial tears.

Konyagöz Göz Hastanesi, Konya

Servet CETİNKAYA, Op. Dr.

Fikret UCAR, Op. Dr.

İletişim:

Servet Cetinkaya

Konyagöz Eye Hospital, Sancak Mah.

Unluer Sok. No:13, Selcuklu, 42000,

Konya, Turkey.

Tel: +00903322218500

e-mail:

drservet42@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 08.10.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.590998

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):126-31

Bozok Med J 2020;10(1):126-31

INTRODUCTION

Cataract is responsible for approximately half of blindness in the World.¹ The proportion of white mature cataracts is still high in developing countries. Surgery of white mature cataracts with conventional phacoemulsification is associated with a high rate of intraoperative and postoperative complications, such as incomplete continuous curvilinear capsulorhexis (CCC), radial tears in anterior capsule extending to equator and posterior capsule, rupture of posterior capsule, vitreous loss, nucleus drop, IOL dislocation, corneal burns, intraocular pressure (IOP) rise, persistent corneal edema and anterior chamber reaction.^{2,3}

CCC is the most critical step for the phacoemulsification surgery. Visualization of anterior capsule depends on red reflex coming from the posterior segment of the eye. This red reflex is compromised in eyes with white mature cataracts, poor visualization may increase the risk of radial tears, thus leading to capsule rupture, vitreous loss, nucleus drop and IOL dislocation. The use of Trypan blue dye may facilitate CCC formation.⁴

Femtosecond laser-assisted cataract surgery offers many potential advantages over conventional cataract surgery including greater precision and accuracy of the anterior capsulotomy, reduced phacoemulsification time, better wound architecture, lower endothelial cell loss, more stable and predictable positioning of the intraocular lens and femtosecond laser astigmatic keratotomy.⁵⁻¹¹

In this study, we compared retrospectively the results of femtosecond laser-assisted cataract surgery with conventional cataract surgery in eyes with white mature cataract.

MATERIAL AND METHODS

The study protocol was approved by the local ethics committee. An informed written consent was obtained from the patients before the surgery. The study was carried out according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Thirty-four eyes of 34 patients who had undergone femtosecond laser-assisted cataract surgery between

February 2017 and November 2017 comprised Group 1. Thirty-four eyes of 34 patients who had undergone conventional cataract surgery between February 2017 and November 2017 comprised Group 2. The mean age of the first group was 68.00 ± 9.39 (SD) (54-89) years. Eighteen of them (52%) were males, and 16 (48%) of them were females. The mean age of the second group was 69.23 ± 8.64 (SD) (56-88) years. Sixteen of them (48%) were males and 18 (52%) of them were females. All of the eyes had white mature cataracts and approximately half of them were intumescent in both groups. Biometric measurements of the eyes were performed with A-Scan USG. After purchase of femtosecond laser system to the hospital, FLACS was applied in white mature cataracts. All of the surgeries were performed by the same surgeon (SC). In Group 1, corneal incisions, capsulotomy and lens fragmentation was done on femtosecond laser system (LenSx, Alcon Inc, USA). 2.2 mm superotemporal clear corneal incision, 1.2 mm sideport and 5 mm capsulotomy were formed, and nucleus was divided into 4 parts. After femtosecond laser application, standard conventional phacoemulsification (Signature, AMO; USA) steps were applied.

In Group 2, standard conventional phacoemulsification (Signature, AMO; USA) was applied. 2.2 mm superotemporal clear corneal incision, 1.2 mm sideport and 5-5.5 mm capsulotomy were formed manually, to facilitate capsulotomy, Trypan Blue Dye was administered to the anterior chamber in all patients. Before completing CCC, liquefied milky cortex was aspirated with an injector to decrease high intracapsular pressure for the safety of capsulorhexis. After CCC, hydrodissection and hydrodelineation were performed. The nucleus was removed by using the "stop and chop" technique. After that, the cortex was aspirated with coaxial irrigation/aspiration. The capsular bag was filled with a cohesive viscoelastic material. A foldable monofocal posterior chamber IOL was implanted in the capsular bag through an injector system. The viscoelastic material was aspirated completely. The entrances were closed with stromal hydration and finally intracameral moxifloxacin was administered for postoperative endophthalmitis prophylaxis.

After surgery, patients used topical antibiotic (Moxifloxacin 0.5%, Vigamox, Alcon, USA) 4 times a day for a week and topical steroid (Dexamethasone Na Phosphate 0.1%, Dexamethasone, Liba, Turkey) 6 times a day for a week, and it was tapered for subsequent 3 weeks. Full ophthalmological examinations were performed preoperatively and 1st day, 1st week, 1st month, 3rd month and 6th month after the operation.

For statistical analysis, SPSS version 22 programme was used. For comparison of data Chi-square test and t test were used. A $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant.

RESULTS

In respect to the mean age and sex, there were no

significant differences between the two groups (p values 0.593 and 0.751, respectively). The mean preoperative uncorrected visual acuity (UCVA) of the first group was 1.80 ± 0.22 (SD) (light perception -1.30) logMAR and that of the second group was 1.75 ± 0.25 (SD) (light perception -1.30) logMAR, ($P=0.659$). The mean preoperative best corrected visual acuity (BCVA) of the first group was 1.80 ± 0.22 (light perception -1.30) logMAR and that of the second group was 1.75 ± 0.25 (light perception -1.30) logMAR ($p=0.603$). The mean preoperative intraocular pressure (IOP) of the first group was 18.11 ± 5.26 (10-28) mmHg and that of the second group was 17.88 ± 5.47 (10-27) mmHg ($P=0.890$). The preoperative characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Table1. The preoperative characteristics of the patients.

Parameters	Group 1	Group 2	p values
	(FLACS)	(Conventional Phacoemulsification)	
	n=34	n=34	
Age (Years)	68.60 ± 9.39 (SD) (54 - 89)	69.23 ± 8.64 (SD) (56 - 88)	0.593
Sex (Male/Female)	18 / 16 (52% / 48%)	16 / 18 (48% / 52%)	0.751
Preoperative UCVA (logMAR)	1.80 ± 0.22 (light perception - 1.30)	1.75 ± 0.25 (light perception - 1.30)	0.659
Preoperative BCVA (logMAR)	1.80 ± 0.22 (light perception - 1.30)	1.75 ± 0.25 (light perception - 1.30)	0.603
Preoperative IOP (mmHg)	18.11 ± 5.26 (10-28)	17.88 ± 5.47 (10 - 27)	0.890
Phacomorphic Glaucoma	2 (5%)	2 (5%)	1,000
Phacolytic Glaucoma	2 (5%)	2 (5%)	1,000

Abbreviations: UCVA; uncorrected visual acuity, BCVA, best corrected visual acuity, IOP; intraocular pressure, SD; standard deviation, FLACS; Femtosecond laser-assisted cataract surgery.

The mean postoperative UCVA of the first group was 0.08 ± 0.08 (0.00-0.20) logMAR and that of the second group was 0.11 ± 0.13 (0.00-0.40) logMAR ($p=0.634$). The mean postoperative BCVA of the first group was

0.02 ± 0.04 (0.00-0.10) logMAR, and that of the second group was 0.05 ± 0.09 (0.00-0.30) logMAR, ($P=0.557$). The mean postoperative IOP of the first group was 15.11 ± 3.07 (10-19) mmHg and that of the second group was 14.64 ± 3.23 (10-19) mmHg, ($P=0.677$). The mean phaco time of the first group was 1.62 ± 1.02 (0.70-3.50) minutes and that of the second group was 2.63 ± 1.15 (0.90-4.20) minutes, ($P=0.07$).

Preoperatively, phacomorphic and phacolytic glaucoma was present in 2(5%) patients in both groups. These patients were treated with antiglaucomatous agents preoperatively and their IOPs were normalized without any medications postoperatively (p values, 1.00 and 1.00, respectively). Radial tears during capsulorhexis occurred in 4 (11%) eyes in Group 2 patients, no radial tears occurred in Group 1 patients (p=0.06). Posterior capsular rupture occurred in 4 (11%) eyes and vitreous loss occurred only in 1 (5%) eye in Group 2 patients, neither posterior capsular rupture nor vitreous loss occurred in Group 1 patients (p values, 0.06 and 0.113, respectively). Postoperatively, 12 (35%) patients in Group 2 and 8 (23%) patients in Group 1(p=0.09) had transient corneal edema lasting for one week, which resolved with topical steroid therapy. Four (11%) patients in Group 2 and 2 (5%) patients in Group 1 (p=0.221) had persistent corneal edema, their corneal

edema resolved within 6 weeks with intense topical steroid and hyperosmotic agents. Four (11%) patients in Group 2 and 2 (5%) patient in Group 1 (p=0.221) had 3+ cell count in anterior chamber, which resolved in 1 month with intense topical steroid therapy. No corneal burn, no nucleus drop, no conversion to ECCE, no IOL dislocation and no postoperative IOP rise occurred in both groups (p=1.00). The intraoperative and postoperative characteristics of the patients are summarized in Table 2. In 6 (17%) patients in Group 2 and 4 (11%) patients in Group 1, due to age-related macular degeneration, postoperative visual outcomes were not satisfactory.

Although the percentages of radial tears, posterior capsule rupture and vitreous loss were higher and phaco time was longer in Group 2 than in Group 1, but the differences were not significant.

Table 2. The intraoperative and postoperative characteristics and complications of the patients.

Parameters	Group 1	Group 2	p values
	(FLACS)	(Conventional Phacoemulsification)	
	n=34	n=34	
Postoperative UCVA (logMAR)	0.08 ± 0.08 (SD) (0.02 - 0.20)	0.11 ± 0.13 (SD) (0.000 - 0.40)	0.634
Postoperative BCVA (logMAR)	0.02 ± 0.04 (0.00 - 0.10)	0.05 ± 0.09 (0.00 - 0.30)	0.557
Postoperative IOP (mHg)	15.11 ± 3.07 (10 - 19)	14.64 ± 3.23 (10 - 19)	0.677
Phacotime	1.62 ± 1.02 (0.70 - 3.50)	2.63 ± 1.15 (0.90 ± 4.20)	0.07
Radial Tears	0 (0%)	4 (11%)	0.06
Posterior Capsule Rupture	0 (0%)	4 (11%)	0.06
Vitreous loss	0 (0%)	2 (5%)	0.113
Transient Corneal Edema	8 (23%)	12 (35%)	0.09
Persistent Corneal Edema	2 (5%)	4 (11%)	0.221
AC Reaction	2 (5%)	4 (11%)	0.221
Corneal Burn	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Conversion to ECCE	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Nucleus Drop	0 (0%)	0 (0%)	1.00
IOL Dislocation	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Postoperative IOP rise	0 (0%)	0 (0%)	1.00

Abbreviations: UCVA, uncorrected visual acuity, BCVA; best corrected visual acuity IOP; intraocular pressure, AC; anterior chamber, ECCE; extracapsular cataract extraction, IOL; intraocular lens, SD; standard deviation, FLACS; femtosecond laser-assisted cataract surgery.

DISCUSSION

White mature cataracts carry some difficulties and are a challenge for the surgeon. The main problem is achieving a CCC. If it's not complete, some intraoperative complications may arise. The absence of red reflex, raised intracapsular pressure and a fragile anterior capsule may cause radial tears and these radial tears in anterior capsulotomy may extend to posterior capsule and cause rupture, vitreous loss and nucleus drop in conventional phacoemulsification cataract surgery.¹²⁻¹⁵

Trypan blue usage and some techniques like minirhexis may avoid this complication to some extent.¹⁶ FLACS has realized increasing popularity. Its advantages include customized corneal incisions, capsulotomy, lens fragmentation patterns, reduction of effective phaco energy and endothelial cell loss, reduction of effective phacoemulsification time, fewer intraoperative complications, better refractive stability and predictability.¹⁷⁻²⁰ However, incomplete capsulotomies, microadhesions, anterior capsular extensions with radial tears may be seen in FLACS.²¹ In our study, we found that the percentages of radial tears, posterior capsule rupture, vitreous loss were higher and phaco time was longer in conventional phacoemulsification group than in FLACS group, but these were not statistically significant. In addition, although the percentages of postoperative transient and persistent corneal edema were higher in conventional phacoemulsification group than in FLACS group, these differences were not statistically significant. In literature, there are so many studies related to comparison of conventional phacoemulsification and FLACS, however, to our knowledge we encountered only one study on comparison of these two techniques in white cataract.

Titiyal et al.¹³ reported that femtosecond laser-assisted cataract surgery has the advantage of creating

a circular and optimally sized capsulotomy in cases of white cataract. The release of white milky fluid during femtosecond laser delivery is the most important factor affecting the creation of a free-floating capsulotomy. Ewe et al.²² reported that FLACS can be considered non-inferior to conventional PCS in terms of safety and clinical outcomes. However, FLACS has yet to demonstrate an overall cost-benefit to the patient. Taravella et al.²³ reported that the femtosecond laser was useful in the surgical approach to patients with complex cataracts, especially for the creation of the capsulotomy. Chan et al.²⁴ found that, in paired human eyes, the capsulotomies created by a femtosecond laser with a contact lens interface were as strong as conventional capsulorhexis. Manning et al.²⁵ reported that FLACS didn't yield better visual or refractive outcomes than conventional phacoemulsification cataract surgery. Intraoperative complications were similar and low in both groups. Postoperative complications were lower in conventional phacoemulsification surgery.

In conclusion, FLACS is a safe and effective surgery for white mature cataract. When compared with conventional phacoemulsification surgery, although the percentages of some intraoperative complications such as radial tears and posterior capsule ruptures are lower and phaco time is shorter in FLACS, the differences are not significant statistically.

Acknowledgements: No conflict of interest, no financial disclosure.

REFERENCES

1. Dua HS, Said DG, Otri AM. Are we doing too many cataract operations? Cataract surgery: a global perspective. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):1-2.
2. Garvis M, Popa D, Caraus C, Gusho E, Kantor E. Phacoemulsification in white cataract. *Oftalmologia* 2004;48(2):81-87.
3. Hawlina M, Stunf S, Hvala A. Ultrastructure of an anterior lens capsule of intumescent white cataract. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(4):e367-370.
4. Jhanji V, Chan E, Zhang H, Vajpayee RB. Trypan blue dye for anterior segment surgeries. *Eye*, 2011;25:1113-1120.
5. Day AC, Dhallu SK, Maurino V, Wilkins MR. Initial experience using a femtosecond laser cataract surgery system at a UK National Health Service cataract surgery day care centre. *BMJ Open*. 2016; 6(7): e012078.
6. Qian DW, Guo HK, Jin SL, Zhang HY, Li YC. Femtosecond laser capsulotomy versus conventional capsulotomy: a Meta-analysis. *Int*

J Ophthalmol. 2016;9(3):453-458.

7. Friedman NJ, Palenker DV, Schuele G, Andersen D, Marcellino G, Seibel BS, Batlle J, Feliz R, Talamo JH, Blumenkranz MS, Culbertson WW. Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(7):1189-1198.
8. Abell RG, Kerr NM, Vote BJ. Toward zero effective phacoemulsification time using femtosecond laser pretreatment. *Ophthalmology* 2013;120:942-948.
9. Day AC, Lau NM, Stevens JD. Nonpenetrating femtosecond laser intrastromal astigmatic keratotomy in eyes having cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2016;42:102-109.
10. Mastropasqua L, Toto L, Mastropasqua A, Vecchiarino L, Mastropasqua R, Pedrotti E, Di Nicola M. Femtosecond laser versus conventional clear corneal incision in cataract surgery. *J Refract Surg* 2014;30:27-33.
11. Kranitz K, Mihaltz K, Sandor GL, Takacs A, Knorz MG, Nagy ZZ. Intraocular lens tilt and decentration measured by Scheimpflug camera following conventional or femtosecond laser-created continuous circular capsulotomy. *J Refract Surg.* 2012;28(4):259-263.
12. Rossiter J, Morris A. Trypan blue vital staining of the anterior lens capsule in the management of cataract in true exfoliation of the lens capsule. *Eye*:2005;19:809-810.
13. Titiyal JS, Kaur M, Singh A, Arora T, Sharma N. Comparative evaluation of femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacoemulsification in white cataract. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1357-1364.
14. Jacob S1, Agarwal A, Agarwal A, Agarwal S, Chowdhary S, Chowdhary R, Bagmar AA. Trypan blue as an adjunct for safe phacoemulsification in eyes with white cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:1819-1825.
15. Chakrabarti A, Singh S, Krishnadas R. Phacoemulsification in eyes with white cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:1041-1047.
16. Kara-Junior N, de Santhiago MR, Kawakami A, Carricondo P, Hida WT. Mini-rhexis for white intumescent cataracts. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(4):309-312.
17. Ye Z, Li Z, He S. A Meta-analysis comparing postoperative complications and outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification for cataract. *J Ophthalmol* 2017;2017:3849152.
18. Saraiva J, Neatroun K, Waring IV GO. Emerging technology in refractive cataract surgery. *J Ophthalmol* 2016;2016:7309283.
19. Nagy ZZ. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1157-1167.
20. Chen X, Xiao W, Ye S, Chen W, Liu Y. Efficacy and safety of femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification for cataract: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports.* 2015;5:p.13123.
21. Roberts TV, Lawless M, Bali SJ, Hodge C, Sutton G. Surgical outcomes and safety of femtosecond laser cataract surgery: a prospective study of 1500 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2013;120:227-233.
22. Ewe SY, Abell RG, Vote BJ. Femtosecond laser-assisted versus phacoemulsification for cataract extraction and intraocular lens implantation: clinical outcomes review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017 Sep;12.
23. Taravella MJ, Meghpara B, Frank G, Gensheimer W, Davidson R. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in complex cases. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Jun;42(6):813-816.
24. Chan T, Pattamatta U, Butlin M, Meades K, Bala C. Intereye comparison of femtosecond laser-assisted cataract surgery capsulotomy and conventional capsulorhexis edge strength. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Apr;43(4):480-485.
25. Manning S, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U, Young D, Lundström M. Femtosecond laser assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: Study from the European Registry of Quality Outcomes for cataract and refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Dec;42(12):1779-1790.

FEMORAL BLOK UYGULANMIŞ KALÇA KIRIKLI OLGULARDA BLOĞUN SPİNAL ANESTEZİNİN FARKLI POZİSYONLARI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Effectiveness of the Block on Different Positions of Spinal Anesthesia in Patients with Hip Fractures Treated with Femoral Block

Aysegül CEYLAN (0000-0003-2816-2629), Mehmet Burak ESKİN (0000-0001-6781-9334)

ÖZET

Amaç: Tek doz femoral sinir blokajının (FNB) kalça kırığı cerrahisinde ultrasonografik kılavuzluk altında sedyeden ameliyat masasına transfer sırasında, lateral dekübit veya spinal anestezi öncesi oturma pozisyonlarında etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık

Yöntem ve Gereçler: Sedyede ultrasonografik rehberlik altında tek doz FNB uyguladık. Görsel Analog Skala (VAS) skorları sedyeden ameliyat masasına transfer sırasında ve spinal anestezi öncesi lateral dekübit pozisyonunda (grup I) veya oturma pozisyonunda (grup II) değerlendirildi

Bulgular: Grup I'de 2.96 ± 0.55 transfer sırasındaki VAS skorları ve lateral dekübit pozisyonunda 3.33 ± 0.54 , başlangıç 7.47 ± 0.68 , $P < 0.001$ VAS skorlarından anlamlı olarak düşüktü. Ancak, transfer sonrası hastalar lateral dekübit pozisyonuna geçtiklerinde VAS skorlarında anlamlı bir artış vardı

II. Grupta 3.06 ± 0.52 transfer sırasındaki VAS skorları ve 2.96 ± 0.49 oturma pozisyonunda başlangıç 7.56 ± 0.62 , $V < 0.001$ VAS skorlarından anlamlı olarak düşüktü. Hastaların transfer sonrası oturma pozisyonuna geçerken VAS skorlarında anlamlı bir artış olmadı $P < 0.001$

Tartışma ve Sonuç: Kalça kırıklı hastalarda ağrı yönetimi için FNB yapılması, hasta transferi sırasında ve spinal anestezi öncesi hem oturma hem de lateral dekübit pozisyonlarında etkiliydi. Bununla birlikte, lateral dekübit pozisyona kıyasla VAS skorlarının oturma pozisyonunda daha az yükselmesi oturma pozisyonunun daha az ağrılı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Femoral sinir bloğu; Spinal anestezi; Femur kırığı

ABSTRACT

Introduction: We aimed to evaluate the efficacy of single-dose femoral nerve blockade (FNB) under ultrasonographic guidance in hip fracture surgery during transfer from the stretcher to the operating table, in lateral decubitus or sitting positions before the spinal anesthesia

Methods: We performed single-dose FNB under ultrasonographic guidance on the stretcher. Visual Analogue Scale (VAS) scores were calculated during transfer from the stretcher to the operating table and in lateral decubitus position (group I) or in sitting position (group II) before spinal anesthesia

Results: In group I, VAS scores during transfer 2.96 ± 0.55 and in lateral decubitus position 3.33 ± 0.54 were significantly lower than the VAS scores at the beginning 7.47 ± 0.68 , $P < 0.001$. However, there was a significant increase in VAS scores when the patients moved to lateral decubitus position after transfer.

In group II, VAS scores during transfer 3.06 ± 0.52 and in the sitting position 2.96 ± 0.49 were significantly lower than the VAS scores at the beginning 7.56 ± 0.62 , $P < 0.001$. There was no significant increase in VAS scores when the patients moved to sitting position after transfer $P < 0.001$

Conclusion: Performing FNB for pain management in hip fracture patients was effective during patient transfer and in both sitting and lateral decubitus positions before spinal anesthesia. However, the lesser elevation of VAS scores in sitting position when compared to lateral decubitus position indicated that sitting position was less painful

Keywords: Femoral nerve block; Spinal anesthesia; Femur fracture

Anaesthesiology and Reanimation,
Gulhane Education and Research
Hospital, Ankara / TURKEY

Aysegül CEYLAN, M.D
Mehmet Burak ESKİN, M.D

İletişim:

Aysegül CEYLAN
Anaesthesiology and Reanimation
Gulhane Education and Research
Hospital, Ankara / TURKEY
Tel: +90 532-4318340
e-mail:
ceylan.ayegl@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.08.2019
Kabul tarihi/Accepted: 03.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.605200

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):132-38
Bozok Med J 2020;10(1):132-38

INTRODUCTION

Preoperative analgesia is necessary in patients with femoral fractures for the management of problems related to reduction and traction (1). Patients may experience severe pain during positioning for transfer or a spinal blockade, and therefore effective pain relief with an effective analgesic procedure will prevent sudden hemodynamic changes and increase patient cooperation (2). It is known that a peripheral nerve blockade under ultrasound guidance can provide rapid, safe and effective acute pain relief, and so can contribute to existing pain management protocols (3,4). An ultrasonography (USG) allows the anatomical structures to be identified, to image the tip of the needle and even observe the local anesthetic (LA) spread. USG has increased the success rate of regional anesthesia and has reduced the complications related to peripheral nerve blockades (5).

Peripheral nerve blockades are seeing increasing use for the provision of adequate pain relief in patients with femoral fractures (6,7). Providing effective analgesia by way of a femoral nerve block (FNB) may further reduce the side effects of such systemic analgesics as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids by reducing their usage. FNB lacks the side effects associated with systemic analgesics, such as vomiting, urinary retention, pruritus, epigastric pain, nausea, headache, dizziness and rash (3,8). In FNB, the injected substance is spread in the lateral and cranial directions. The infiltration of the femoral sheath causes the femoral nerve, obturator nerve, lower cords of the lumbar plexus and lateral cutaneous nerve to be blocked (9).

In our clinic, all lower extremity fractures are usually managed under spinal anesthesia. For this reason, we decided to carry out this study of patients with femoral fractures to evaluate the efficacy to of FNB by using single dose of lidocaine and bupivacaine, administered in the lateral decubitus/sitting position during transfer and prior to spinal anesthesia on VAS score.

MATERIAL AND METHODS

Of 127 patients who were operated on for radiologically confirmed hip fractures (femur neck, intertrochanteric

or pericapsular) in the orthopedic clinic of our hospital between 2016 and 2018, data of a total of 60 patients who were performed femoral nerve blockade (FNB) and subsequent spinal anesthesia in sitting or lateral positions n=30 and n=30, respectively were reviewed. The study protocol was approved by the local ethical board (Approval date / ID : March 13rd, 2018 / 18-68).

Patient selection

Patients in the ASA IV and above risk groups, patients who have undergone previous vascular surgery on the same side of the fracture and patients with femoral vascular grafts, an infection at the injection site, hemorrhagic diathesis, known allergies to local anesthetics and multiple organ injuries were excluded.

Femoral nerve blockade procedures

In our clinical practice, the patient with hip fracture is monitored on the stretcher in the operating room in terms of hemodynamic parameters, oxygen saturation, electrocardiogram, respiratory rate, pulse rate and blood pressure. A crystalloid solution is started intravenously (IV) in the rate of 2 ml/kg/hour. For sedation, 1–2 mg IV of midazolam is given prior to the procedure. After regional clean-up, FNB is performed in the supine position under ultrasonic guidance (8–14MHz linear probe, EDGE® ultrasound device, Sonosite inc. Bothell, Washington, USA) using the short conical non-traumatic 22-gauge stimulated needle (Unipex Nanoline TM pajunk, Geisingen, Germany).

The femoral vein and artery are centered on the screen to provide optimal imaging and the femoral nerve which is hyperechoic on USG is then anatomically identified. After injecting local anesthetic (LA) agent subcutaneously, the needle is entered with an angle of 45 degree to the skin under direct visualization by USG and the LA solution (1 mg/kg of 0.5% bupivacaine, <150 mg totally and 1-2 mg/kg of 2% lidocaine; total volume of the solution: 20 ml) is injected at a constant rate through the nerve sheath. After the success of blockade is controlled by a pinprick test, the patients are taken to the operating table and are given sitting or lateral decubitus positions. Then, spinal anesthesia is performed at the L4–L5 level using 3 ml (5 mg/1ml) of heavy marcaine.

The records of the patients including gender, age, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, Visual Analogue Scale (VAS) scores determined on the stretcher prior to the blockade, during transphere to the operating table after the blockade and in sitting and lateral decubitus positions prior to spinal anesthesia, post-operative requirement of opioid analgesics during the first 24 hours were reviewed.

VAS score of four points or less is considered acceptable pain. Patients are routinely started IV analgesic treatment (1000 mg of paracetamol three times daily) postoperatively.

Statistical Analysis

The data analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics version 21 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) package program. Descriptive statistics were expressed as mean±standard deviation for continuous variables, and as the number of cases and percentage (%) for the nominal variables. Continuous data with a normal distribution, such as age and BMI, were analyzed using a Student's t test, while categorical data such as sex, ASA were evaluated by a Chi-Square test. The comparison of the repeated measures of VAS scores (Within-Subjects effects [Time]) between the sitting

and lateral decubitus position groups (Between-Subjects Effect [lateral decubitus position and sitting group]) was assessed with a Mixed type ANOVA. Normal distributions of data were evaluated using a Kolmogorov-Smirnov test, and variance homogeneity was evaluated by a Levene's test, and all met these assumptions. Since the sphericity assumption was met, repeated ANOVA values were given without correction at the level of independence. Neither multivariate tests nor degrees of freedom were used. Multiple comparisons were evaluated using the Bonferroni adjustment for the main effect of time, and a simple effect analysis with a Bonferroni adjustment was used to resolve any significant interaction terms. Clinical significance was assessed with a partial-etasquare (η^2) for ANOVA, and with a correlation coefficient (r) for multiple comparisons. Clinical significance was determined according to Cohen's (1969) limit values. The results were considered statistically significant at a p value = <0.05.

RESULTS

Of the 60 patients, 29 were female and 31 were male, and the difference between two groups in terms of mean age, body mass index (BMI), ASA score was not statistically significant (Table 1).

Table 1: Demographic data patient

	Grup Lateral decubitus	Grup sitting	Number of patients	Test Statistics and p Value
Gender Male	n=15 48.4%	n=16 51.6%	n=31 51.6%	p=0.458 (p>0,05)
Gender Female	n=14 48.3%	n=15 51.7%	n=29 48.4%	p=0.458 (p>0,05)
Age Mean±SD	78.40±7.35	77.56±6.57	77.98±6.93	t=0.463 p=0.645 (p>0,05)
BMI Mean±SD	27.47±3.15	26.27±2.78	26.87±3.00	t=1.567 p=0.123 (p>0,05)
ASA 2	n=14 46.7%	n=17 56.7%	n=31	p=0.438 (p>0,05)
ASA 3	n=16 53.3%	n=13 43.3%	n=29	p=0.438 (p>0,05)

The mixed ANOVA results showed that Group (s) significantly interacted with time, $F(2,116) = 3.230$, $P = 0.043$, $\eta^2 = 0.053$ (Table 2). The mean VAS scores measured at three different times were significantly different between Groups 1 and 2. Since the interaction effect is significant, there is no statistical interpretation of this effect on the groups, or its effect on time. The results for the main effects of group and time are shown in Table 2.

The VAS scores of the patients in groups 1 and 2, measured at three different times, were compared with each other. The mean VAS scores measured during the transfer and in the lateral decubitus position were found to be significantly lower than the mean baseline scores ($P < 0.001$). Furthermore, the mean VAS scores measured in the lateral decubitus position were significantly higher than those measured during the transfer ($P < 0.001$). For the patient group in sitting position, it can be said that the mean VAS scores measured during transfer and sitting position were

significantly lower than the baseline scores ($P < 0.001$) (Table 2)

In addition to Table 2, the results are presented visually in figure 1, from which it can be seen that the decrease in VAS scores in the two groups occurred in parallel until the measurements in the lateral decubitus and sitting positions. In the first group, the mean VAS score in the lateral decubitus position decreased slightly in the sitting position when compared to the mean VAS score measured during transfer, although not to a statistically significant degree.

The mean VAS score was 1.5 ± 0.5 points in the first 24 hours, postoperatively.

Clinical significance: First, the interaction effect was evaluated, and in addition to statistical significance ($p = 0.043$), the effect size of the study was calculated as medium ($0.0099 < \eta^2 = 0.053 < 0.0588$) according to Cohen's limit values (0.0099 small, 0.0588 medium and 0.1379 large effect) (10,11).

Table-2 VAS Score Values According to Positions

VAS Scores (n=60)	Lateral Decubit mean± SD (n=30)	Sitting mean± SD (n=30)	VAS Scores Mean± SD	Main Effect		Interaction Effect	Source of Difference for Time***
				Time	Group		
Beginning(1)	7.47±0.68	7.56±0.62	7.51±0.65	F=1166.657*	F=0.443	F=3.230*	1-2 (P<0.001) 1-3 (P<0.001)
Trans(2)	2.96±0.55	3.06±0.52	3.01±0.53	P<0.001**	P=0.508	P=0.043**	
Lateral-Sitting(3)	3.33±0.54	2.96±0.49	3.15±0.54	$\eta^2=0.953$	$\eta^2=0.008$	$\eta^2=0.053$	
TOTAL	4.58±2.13	4.53±2.22					
Source of Difference for Interaction (Group x Time)							
	Pairwise Comparison**** (Time)	P			Pairwise Comparison**** (Time)	P	
Lateral Decubit	1-2 1-3 2-3	p<0.001	Sitting		1-2 1-3	p<0.001	
Mauchly's Sphericity Test Statistic $W=0.960$, $\chi^2 = 2.346$, $p=0.309$, $df=2$, The assumption of Sphericity was met							

*: F test statisticsvalue. **: The mean difference is significant at the 0.05 level. ($p < 0.05$)

***: Multiple comparison were assessed by using Bonferroni adjustment.

****: Simple effects analysiswith Bonferroni adjustment were used

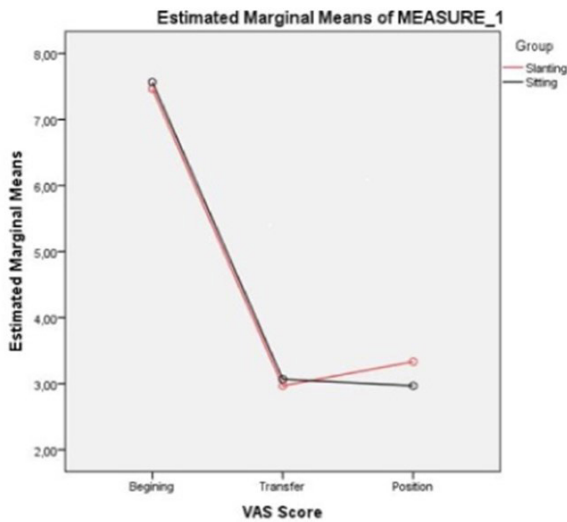


Figure: VAS Scores

DISCUSSION

Hip fracture is a cause of severe pain which requires intensive management. Femoral block can easily be performed with USG guidance and is a safe and effective procedure providing comfort for both patient and practitioner in cases with hip fracture. Patient's position is important in regional anesthesia. Optimal positioning increases the comfort of practitioner and patient's compliance can affect the success of the process.

There have been only a small number of studies evaluating FNB to facilitate patient positioning during spinal anesthesia. No studies were available in literature when an answer to the question "Is the analgesic efficacy of FNB different in sitting or lateral decubitus positions when performing spinal anesthesia in patients with hip fracture?" was sought.

The mean postoperative VAS scores of the patients in the first 24 postoperative hours were found to be 1.5 points, and no narcotics were administered in addition to routine analgesics. In accordance with reports in the literature that FNB reduces the need for opioids (12,13), we came up with similar results.

In their study with patients who were operated on for

femoral shaft fractures, Sia et al. (14) performed FNB using 15 mL of 1.5% lidocaine and administered fentanyl 3 µg/kg intravenously before the spinal blockade in the first and the second groups, respectively. In both groups, they evaluated the VAS scores, patient's compliance with positioning and patient's satisfaction during spinal anesthesia in the sitting position. When compared to the fentanyl group, VAS scores and duration of spinal anesthesia were significantly lower, and patient's compliance with positioning and patient's satisfaction were significantly higher in FNB group. They concluded that FNB was more advantageous than administration of intravenous fentanyl in facilitating the sitting position for spinal anesthesia. They reported significantly lower VAS scores in the sitting position in the FNB group than in the IV fentanyl group, and concluded that FNB was more effective than IV fentanyl when facilitating the positioning for spinal anesthesia in patients with a femoral fracture.

Gosavi and colleagues (15) performed FNB by injecting 10 ml of 2% lidocaine + 1 ml of sodium bicarbonate + 4 ml of saline in 40 patients with femur fracture. After 10 minutes, VAS scores were detected to be 2.7 in the sitting position and 2.1 in the supine position. Most patients rated the analgesia as excellent. They also reported that FNB was effective in providing comfort during the positional change required for regional anesthesia.

Lamarron et al.(16) separated 60 patients with femoral fractures who were operated on under spinal anesthesia into two groups. Patients in FNB group was performed a single dose of 20 mL of 0.5% bupivacaine and 10 mL of saline and in fentanyl group was performed 0.5 µg fentanyl intravenously in every 5 minutes until VAS score <4 points was obtained. They reported no difference between FNB and intravenous fentanyl groups in terms of analgesic benefit in patient's positioning prior to spinal blockade. They also stated that FNB was effective in postoperative pain management and that analgesic dose of fentanyl should be titrated carefully according to the pain scores due to its severe side effects.

We believe that FNB could be considered more

effective and safer in decreasing VAS scores, based on the fact that the use of narcotics should be avoided in patients of advanced age or those with additional comorbidities. For FNB, we used lidocaine for the early onset effect, and bupivacaine for the long-lasting postoperative effect. Accordingly, we did not have to wait for 20–30 minutes for the effect of bupivacaine (17,18), having obtained enough pain-relieving effect in around 6–8 minutes. There have been many studies in literature (19,20) reporting reductions in pain scores and analgesic requirements after peripheral nerve blockades, and the results of the present study are consistent with literature in this regard. Parker et al. (21) reported that nerve blockades reduce pain scores and analgesic requirements; while Schiferer et al. (20) showed that FNB provides analgesia after a femoral fracture that is sufficient for transfer. In addition, there have been other studies reporting positive outcomes of FNB in the provision of analgesia in the emergency room (9,22).

We observed no side effects or complications in our study, while femoral nerve blockades have a low risk of complications, including vascular hematomas, nerve damage, infection. LA toxicity is rare (23,24), and in a previous study, FNBs were found to be associated with a low risk of compartment syndrome (25). Carrying out the procedure under the guidance of USG may offer significant advantages to the prevention of this complication.

Limitations

The FNB procedure could not be performed when the patients were first admitted to the emergency room, due to our hospital's operational rules and the technical requirements.

CONCLUSION

Positioning in spinal anesthesia is commonly based on the anesthesiologist's choice and experience. In our study, FNB had an analgesic effect in both positions; although the lesser elevation of VAS scores in sitting position indicated that this position was less painful. We believe that FNB stands as a safe and effective analgesia in patients with and hip fractures in the operating room, and that this effect can contribute to

reducing the need for narcotics in the postoperative period.

REFERENCES

1. Kennedy RM, Luhmann JD, Luhmann SJ. Emergency department management of pain and anxiety related to orthopedic fracture care: A guide to analgesic techniques and procedural sedation in children. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 11–31.
2. Berry FR. Analgesia in patients with fractured shaft of femur. *Anesthesia* 1977; 32: 576–7.
3. Beaudoin FL, Nagdev A, Merchant RC, Becker BM. Ultrasound-guided femoral nerve blocks in elderly patients with hip fractures. *Am J Emerg Med.* 2010; 28: 76–81.
4. Beaudoin FL, Haran JP, Liebmann O. A comparison of ultrasound-guided three-in-one femoral nerve block versus parenteral opioids alone for analgesia in emergency department patients with hip fractures: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2013; 20: 584–91.
5. Chin KJ, Chan V. Ultrasound-guided peripheral nerve blockade. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21: 624–31.
6. Chesters A, Atkinson P. Fascia iliaca block for pain relief from proximal femoral fracture in the emergency department: a review of the literature. *Emerg Med J.* 2014; 31: 84–7.
7. Guay J, Parker MJ, Griffiths R, Kopp S. Peripheral nerve blocks for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: 1695–704.
8. Ritcey B, Pageau P, Woo MY, Perry JJ. Regional nerve blocks for hip and femoral neck fractures in the emergency department: a systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine* 2016; 18: 37–47.
9. Fletcher AK, Rigby AS, Heyes FL. Three-in-one femoral nerve block as analgesia for fractured neck of femur in the emergency department: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2003; 41: 227–33.
10. Field A, *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*, Sage Publications Ltd. ©, 4th edition, 2013. p. 745–80.
11. Cohen, J *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. New York: Academic Press. 1969. p. 278–80.
12. Unnebya A, Svensson O, Gustafson Y, Olofsson B. Femoral nerve block in a representative sample of elderly people with hip fracture: A randomised controlled trial. *Injury, Int. J. Care Injured* 2017; 48: 1542–9.
13. Morrison RS, Dickman E, Hwang U, Akhtar S, Ferguson T, Huang J. Regional Nerve Blocks Improve Pain and Functional Outcomes in Hip Fracture: A Randomized Controlled Trial Published in final edited form as: *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64: 2433–9.
14. Sia S, Pelusio F, Barbagli R, Rivituso C. Analgesia before performing a spinal block in the sitting position in patients with femoral shaft fracture: A comparison between femoral nerve block and intravenous fentanyl. *Anesth Analg.* 2004; 99: 1221–4.
15. Gosavi CP, Chaudhari LS, Poddar R. Use of femoral nerve block to help positioning during conduct of regional anesthesia (Abstract)

[Last accessed on 2013Dec29].Available from:http://www.bhj.org/journal/2001_4304_oct/org_531.htm.

16. Iamaroon A, Raksakietisak M, Halilamien P, Hongsawad J, Boonsararuxspong K. Femoral nerve block versus fentanyl: Analgesia for positioning patients with fractured femur. *Local Reg Anesth.* 2010; 3: 21–6.
17. Urbanek B, Duma A, Kimberger O, Huber G, Marhofer P, Zimpfer M. Onset time, quality of blockade, and duration of three-in-one blocks with levobupivacaine and bupivacaine. *Anesth Analg.* 2003; 97: 888–92.
18. Marhofer P, Oismuller C, Faryniak B, Sitzwohl C, Mayer N, Kapral S. Three-in-one blocks with ropivacaine: evaluation of sensory onset time and quality of sensory block. *Anesth Analg.* 2000; 90: 125–8.
19. Fournier R, Van Gessel E, Gaggero G, Boccovi S, Forster A, Gamulin Z. Postoperative analgesia with "3-in-1" femoral nerve block after prosthetic hip surgery. *Can J Anaesth.* 1998; 45: 34-8.
20. Schiferer A, Gore C, Gorove L, Lang T, Steinlechner B, Zimpfer M. A randomized controlled trial of femoral nerve blockade administered preclinically for pain relief in femoral trauma. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1852–4.
21. Parker MJ, Griffiths R, Appadu BN. Nerve blocks subcostal, lateral cutaneous, femoral, triple, psoas for hip fractures. *The Cochrane Library. Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 1: CD001159.
22. Haddad FS, Williams RL. Femoral nerve block in extracapsular femoral neck fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 922–3.
23. Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasonographic guidance in regional anesthesia. *Br J Anesth.* 2005; 94: 7-17.
24. Schaffhalter-Zoppoth I, Zeitz ID, Gray AT. Inadvertent femoral nerve impalement and intraneural injection visualized by ultrasound. *Anesth Analg.* 2004; 99: 627-8.
25. Pennington N, Gadd RJ, Green N, Loughenburry PR. A national-survey of acute hospitals in England on their current practice in the use of femoral nerve blocks when splinting femoral fractures. *Injury* 2012; 43: 843-5.

BİR KAMU KURUMUNDA OFİS ÇALIŞANLARINDA İŞYERİNDEKİ RİSKLERİN FARKINDALIĞININ BELİRLENMESİ

Determining the Awareness of the Risks in a Workplace for the Employees in a Public Institution

Şerife OK¹(0000-0003-3921-8026), Mahmut KILIÇ²(0000-0002-8921-1597)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ofis türü işyerlerindeki riskler konusunda çalışanların farkındalık düzeyini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Kesitsel tipte olan bu çalışma, 2018 yılında bir üniversitede akademik, idari personel ve büro işleri yapan işçiler arasında yapılmıştır. Araştırma için örneklem seçimi yapılmamış, gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 510 kişi ile çalışma tamamlanmıştır. Veriler, sosyo-demografik veri formu ile Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı "Ofislerde Risk Değerlendirmesi Rehberi"nden yararlanılarak hazırlanan 58 soruluk anket formu aracılığıyla toplanmıştır. Araştırmanın kurum izni Bozok Üniversitesi Rektörlüğü'nden ve etik kurul onayı Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Araştırma verilerinin analizinde ki-kare, t testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan ofis çalışanlarının %59.0'u erkek, %58.8'i evli, %52.0'si 30-39 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışanların %17.5'i lise-önlisans, %37.6'sı doktora mezundur. Çalışanların %69.8'i iş sağlığı ve güvenliği (İSG) eğitimi aldığını, %54.5'i yapılan iş veya işyeri koşullarının sağlığını olumsuz etkileyebileceğini belirtmiştir. İSG önlemleri ilgili sorulara verilen cevapların %63.0'ü genel, %47.1'i elektrik, %60.0'i yangın, %50.5'i ergonomik, %51.0'i psiko-sosyal ve toplamda %56.0'si İSG önlemlerinin var olduğunu belirtmiştir. Toplam İSG önlemlerinin var olduğunu belirtme olasılığı, idari görevi olanlarda, İSG eğitimi alanlarda, öğrenim düzeyi yüksek olanlarda ve ofiste bulunma süresi kısa olanlarda daha yüksektir.

Sonuç: Genel olarak ofis iş yerlerinde alınması gereken İSG önlemlerinin varlığı çalışanların yarısı tarafından fark edilirken, dörtte birinden fazlası tarafından fark edilmemiştir. İSG eğitim programlarının çalışanların ihtiyaçlarına yönelik olarak etkin bir biçimde düzenlenmesi İSG farkındalığını artırarak çalışan sağlığını yükseltecektir.

Anahtar kelimeler: Ofis çalışanları; İş sağlığı ve güvenliği; Ofis riskleri

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to determining the level of awareness of employees for occupational health and safety risks in a office workplace.

Material-Method: This cross-sectional study was conducted among the workers who did academic, administrative and Office Works at a university in 2018. A sample group was not selected for the study but it was completed with 510 people who voluntarily agreed to participate in the study. The data were collected through a socio-demographic data form and a 58-question questionnaire prepared by the Ministry of Labor and Social Security using the Risk Assessment Guide in the Offices. The institution permission of the study was taken from Bozok University Rectorship and Ethics Committee approval was taken from Bozok University Clinical Research Ethics Committee. Descriptive tables of the data were made and the data was analyzed by using the square-t, t-test and logistic regression analysis.

Results: Of the participants, 59,0% were male, 58,8% were married and 52,0% were in the age of 30-39. 17,5% of the employees have high school-associate degree and 37,6% of them have doctorate degree. Of the participants, 69.8% stated that they took occupational health and safety training, and 54.5% stated that the work or workplace could affect their health negatively. 63% of the answers to the questions related to occupational health and safety precautions are in general, 47.1% are related to electricity, 60% are related to fire, 50.5% are ergonomic, 51% are about psycho-social and totally 56% of them stated that there are occupational health and safety precautions. The possibility of stating the existence of occupational health and safety precautions is higher among those with administrative duties, those with occupational health and safety training, those with higher education levels and those who have shorter office hours.

Conclusion: In general, the presence of occupational safety precautions in workplaces was recognized by half of the employees, but not more than a quarter. The effective regulation of occupational safety training programs for the needs of employees will improve the employees' health by increasing the awareness of occupational health and safety.

Keywords: Office workers; Occupational health and safety; Office risks

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Yozgat

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yozgat.

Şerife OK, Hemşire
Mahmut KILIÇ, Doç. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. Mahmut KILIÇ
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yozgat
Tel: 0542-773 61 96
e-mail:
mahmutkiliç@yahoo.com

Geliş tarihi/Received:02.09.2019
Kabul tarihi/Accepted: 14.01.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.614380

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):139-49
Bozok Med J 2020;10(1):139-49

Giriş

Uluslararası Çalışma Örgütü ILO'ya göre, her yıl 2,78 milyondan fazla çalışan iş kazaları veya işle ilgili hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Ayrıca, her yıl 374 milyon ölümcül olmayan işle ilgili yaralanma meydana gelmekte ve bu yaralanmalar 4 günden fazla işe devamsızlığa neden olmaktadır. İş yerlerinde görülen ölüm, malullük ve işe devamsızlık sorunlarına bağlı ortaya çıkan ekonomik yükün her yıl küresel Gayri Safi Yurtiçi Hasıla'nın yüzde 3,94'üne tekamül ettiği tahmin edilmektedir (1).

DSÖ ve ILO tanımına göre iş sağlığı, çeşitli mesleklerde çalışan bireylerin psikolojik, sosyal ve fiziksel durumlarının korunup geliştirilmesi, işyerinden kaynaklanan çalışan sağlığına zarar veren risklerin yok edilmesi, çalışanlara uygun donanıma sahip çalışmaların sağlanması ve işin çalışana çalışanın işe uyarlanmasını sağlamaktır (2).

İş sağlığı ve güvenliği (İSG), işin yürütülmesi esnasında oluşabilecek tehlikelere karşı çalışanın sağlığının korunmasını, çalışma zamanı ve yönteminin planlanmasını kapsar. İş sağlığı ve güvenliği, çalışanlar için alınan sağlık ve güvenlik önlemlerinin sadece işyerinde değil, çalışana etkileyen dış kaynaklı tehlike ve riskleri de kapsayan bir alandır (3).

Bir ülkedeki iş sağlığı ve güvenliği düzeyi, iş kazası ve meslek hastalığı sıklığı ile değerlendirilir. İş kazası ve meslek hastalıkları işyerindeki etkilenmeler sebebiyle olur. İşyerindeki tüm iş sağlığı ve güvenliği önlemlerinin alınması ile iş kazasının olmaması ya da en aza indirgenmesi beklenir. İşyerindeki sorunların giderilmemesi nedeniyle iş kazaları meydana gelmektedir (4).

Ofis çalışma ortamları çalışanlar için güvenli gibi gözükmekle birlikte birçok kazanın ve meslek hastalıklarının meydana geldiği ortamlardır. Ofislerde ele alınması gereken temel konular; kaygan zemin nedeniyle kayma ve düşme olayları, kullanılan kimyasallar, kablolar nedeniyle takılma, doğal afet ve elektrik kazalarıdır. Birçok risk faktörü bulunan ofisler iş kazası ve meslek hastalıkları yönünden incelenmelidir.

Artan iş kazaları nedeniyle insan sağlığı temel alınıp değerlendirmeler yapılmalıdır (5).

İşverenler, çalışma ortamında oluşacak ergonomik rahatsızlıkları uygun tasarım, kullanılacak araç ve gereçlerin doğru seçimi ile önleyebilirler. İşyerinde yapılan risk değerlendirmesi işveren için bir rehber olabilir ve ortaya çıkan risk faktörleri için prosedür oluşturabilir (6).

Ofis ergonomisi, ofisin fiziksel şartları, ofis ekipmanlarının dizaynı ve çalışma ortamı konforu gibi faktörlerden oluşmaktadır. Ofis çalışma alanları, çalışanların ofisteki eşyalar ile sürekli etkileşim halinde bulunduğu ve uzun süre çalıştıkları ortamlardır. Ofis çalışma ortamında masa, sandalye, telefon, bilgisayar vb. eşyalar bulunmaktadır. Çalışanların verimini arttırmak ve ofis ortamında rahat bir çalışma ortamı sağlamak için çalışma alanı planlamaları ergonomik olmalıdır (7).

Tehlike sınıfları tebliğine göre ofis çalışma ortamı, az tehlikeli kategoride yer almaktadır (8). Az tehlikeli görünmesine rağmen ofis çalışanlarını birçok risk beklemektedir. Bu risklere maruz kalan çalışanda iş veriminin ve motivasyonun azalmasına, çalışan sağlığının, güvenliğinin ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır. Ofislerde ergonomik düzenlemeler ve alınan bazı önlemler ile meslek hastalıklarının önüne geçilip daha güvenli bir çalışma ortamı sağlanır. Ofislerde ergonomik risk faktörleri; psikolojik faktörler, fiziksel ve çevresel faktörler olmak üzere 3 kısımda incelenir (9).

Çalışma Bakanlığı ofis risk değerlendirmesini; çalışma ortamında bulunan veya dışarıdan gelebilecek tehlikelerin tespit edilmesi, bu tehlikelerin riske dönüşmesinin azaltılması ya da ortadan kaldırılması için yapılması gereken çalışmalar olarak tanımlamıştır. Ofislerdeki riskler; ofis düzeni, elektrik sistemi, makineler, binadaki asansörler, işe bağlı çeşitli iş kazası ve hastalıklar, binadaki tüm yangın sistemleri, ergonomi, monoton çalışma, yüksek sesli çalışma ortamı, psiko-sosyal etkenler, elle taşıma ve eğitim eksikliği olarak sayılabilir (10).

Ofis türü işyerlerindeki riskler konusunda çalışanların farkındalık düzeyinin artırılmasında ve çalışma ortamının en az riskli olacak şekilde düzenlenmesinde yöneticilere bilimsel kanıt sağlamak açısından bu tür araştırmalar önem taşımaktadır. Bu araştırmada, ofis çalışanlarının ofis türü işyerlerindeki riskler hakkında farkındalık düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma kesitsel tiptedir. Çalışmanın evreni, Yozgat İl Merkezinde bulunan Yozgat Bozok Üniversitesi Erdoğan Akdağ Kampüsünde fiilen ofislerde çalışan akademik ve idari personel ile büro işleri yapan işçilerden oluşmaktadır. Araştırmaya, 18 yaşından büyük olan, en az lise mezunu olan, ofislerde çalışan, anketi doldurabilecek yeterlilikte olan kişiler alınmıştır. Veriler 2018 yılı Mart - Haziran aylarında toplanmıştır. Araştırmanın kurum izni Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü'nden, etik izni ise Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 2017-KAEK-1892017.11.22-11 numaralı onayı ile alınmıştır. Araştırma öncesi katılımcılara gerekli açıklamalar yapılmış ve onamları alınmıştır. Araştırma, Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Örneklem büyüklüğü, İSG önlemlerinin varlığı yaklaşık olarak yarısı var olması durumunda $p=0,50$ ve %95 güven aralığı 0,45-0,55 arasında bulmak için en az 402 gönüllü katılımcının örnekleme alınması hesaplanmıştır. Araştırma için örneklem seçilmemiş olup araştırmaya katılmayı kabul eden tüm çalışanlar araştırmaya alınmıştır. Araştırmaya $n=510$ kişi katılmayı kabul ederek veri formlarını doldurmuştur.

Bağımsız değişkenler; çalışanın yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, öğrenim durumu, çalışanın görevi, idari görev varlığı, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma süresidir. Bağımlı değişkenler; genel İSG önlemleri, elektrik İSG, yangın İSG, ergonomik İSG ve psiko-sosyal İSG önlemleri varlığının farkında olmak.

Veriler, Yozgat Bozok Üniversitesi ofis çalışanlarına veri formları uygulanarak toplanmıştır. Anket formları, dağıtılıp toplanma şeklinde doldurtulmuştur. Veri toplama araçları uygulanmadan önce çalışanlara araştırmanın amacı, önemi ve veri toplama formlarının

nasıl doldurulacağına ilişkin bilgi vermiştir. Verilerin gizli tutulacağı ve kimlik bilgilerine de ihtiyaç duyulmadığı, araştırmaya katılmanın gönüllük esasına dayandığı ifade edilmiştir. Ofis çalışanları anket formlarını yaklaşık 15-20 dakikada doldurmuşlardır.

Araştırmada veriler, araştırmacı tarafından hazırlanan sosyo-demografik veri formu ve Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından hazırlanan "Ofislerde Risk Değerlendirmesi Rehberi"nden yararlanılarak hazırlanan anket formu aracılığıyla elde edilmiştir. Ofislerde Risk Değerlendirmesi Rehberi'ndeki kontrol listesinde İSG ile ilgili toplam 58 risk sorusu bulunmaktadır. İSG önlemleri; genel İSG önlemleri 22 soru, elektrik İSG 9 soru, yangın İSG 7 soru, ergonomik İSG 8 soru ve psiko-sosyal İSG 12 soru olarak gruplandırılmıştır. Soruların yanıtları; evet, hayır ve bilmiyorum/fikrim yok seçeneklerinden oluşmaktadır. Her bir gruptaki sorulara verilen cevaplar birden çok seçenek olarak alınmış ve toplam cevaplara göre yüzdeler hesaplanmıştır.

Verilerin analizinde ki-kare testi, t testi, ANOVA ve binary lojistik regresyon (BLR) analizi geriye doğru eleme (Backward) modeli kullanılmıştır. İSG önlemlerinin analizinde, her bir gruptaki sorulara verilen cevapların toplamı üzerinden ki-kare testi yapılmış ve testte $p<0,10$ düzeyinde önemli bulunan değişkenler çok değişkenli BLR analizine alınmıştır. Her bir gruptaki toplam cevaplar içinde İSG önlemleri "evet var" cevabı yüzdesi "kestirim yüzde değeri" olarak alınmıştır. BLR analizinde bağımlı değişkenler; her bir gruptaki "evet var" kestirim değeri 1, diğer cevaplar 0 olarak alınıp analizler yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan ofis çalışanlarının %59.0'u erkek, %58.8'i evli, %52.0'si 30-39 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Çalışanların %17.5'i lise-önlisans, %37.6'sı doktora mezundur. Araştırmaya katılanların %35.5'i 6 saatten az, %11'i 9 saat ve daha uzun süre ofiste çalışmaktadır. Araştırma grubunun %22.5'i 3 yıldan daha az, %8.5'i 10 yıl ve daha uzun süredir Yozgat Bozok Üniversitesinde çalışmaktadır. Çalışanların %48.1'i akademik kadroda çalışmakta ve %16.3'ünün idari bir görevi bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. İSG eğitimi alma durumlarının demografik özelliklere göre dağılımı

Demografik özellikler	Almayan n (%)	Alan n (%)	Toplam n (%)	X ² (p)
Cinsiyet				
Kadın	75(35.9)	134(64.1)	209(41.0)	
Erkek	79(26.2)	222(73.8)	301(59.0)	5.44 (0.02)
Yaş Grupları				
19-29	66(55.9)	52(44.1)	118(23.1)	
30-39	67(25.3)	198(74.7)	265(52.0)	
40 +	21(16.5)	106(83.6)	127(24.9)	51.3 (<0.001)
Öğrenim Durumu				
Lise-Ön lisans	24(27.0)	65(73.0)	89(17.5)	
Lisans	63(39.6)	96(60.4)	159(31.2)	
Yüksek Lisans	19(27.1)	51(72.9)	70(13.7)	
Doktora	48(25.0)	144(75.0)	192(37.6)	9.9 (0.01)
Medeni Durum				
Bekar	90(42.9)	120(57.1)	210(41.2)	
Evli	64(21.3)	236(78.7)	300(58.8)	27.1 (<0.001)
Ofiste Çalışma Süresi (saat)				
<= 6 saat	49(27.1)	132(72.9)	181(35.5)	
7-8 saat	90(33.0)	183(67.0)	273(53.5)	
9 saat+	15(26.8)	41(73.2)	56(11.0)	2.1 (0.34)
Kurumda Çalışma Yılı				
<3	77(67.0)	38(33.0)	115(22.5)	
3- <5	33(28.4)	83(71.6)	116(22.7)	
5-<7	28(24.6)	86(75.4)	114(22.4)	
7-<10	13(10.7)	109(89.3)	122(23.9)	
10+	3(7.0)	40(93.0)	43(8.5)	108.7 (<0.001)
Görevi				
Akademik personel	70(30.4)	160(69.6)	230(45.1)	
İdari personel	84(30.0)	196(70.0)	280(54.9)	0.01 (0.915)
İdari Görev				
Yok	145(34.0)	282(66.0)	427(83.7)	
Var	9(10.8)	74(89.2)	83(16.3)	17.6 (<0.001)
İşyeri sağlığı olumsuz etkiler mi?				
Etkiler	69(44.8)	209(58.7)	278(54.5)	
Hayır/Bilmiyorum	85(55.2)	147(41.3)	232(45.5)	8.4 (0.004)
Toplam	154(30.2)	356(69.8)	510(100.0)	

a Yüzdeler satır toplamına göre hesaplanmıştır. b Yüzdeler sütün toplamına göre hesaplanmıştır.

Çalışanların %21.2'si 5 yıldan az, %20.0'ı ise 15 yıl ve daha uzun süredir çalışmaktadır. Araştırmaya katılanların yapılan iş veya işyeri koşullarının sağlığı olumsuz etkileyeceğini düşünenlerin oranı %54.5 iken, etkilendiğini belirtenlerin oranı ise %8.4'tür.

Ofis çalışanlarının %68.9'u İSG eğitimi almıştır. Tablo 1'deki tek değişkenli analize göre İSG eğitimi alma üzerine etkili olan değişkenlerden önemli bulunanlar BLR'ye alınarak analiz yapıldığında; İSG eğitimi alma olasılığı, kurumda çalışılan süre arttıkça artarken, evlilerde bekarlara göre 1.9 kat, idari görevi olanlarda olmayanlara göre 2.7 kat daha yüksek saptanmıştır. İSG eğitimi alma durumu, cinsiyet, yaş ve öğrenim düzeyi ki-kare testinde önemli bulunurken çok değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 2).

Alınan genel İSG önlemlerinin, cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.05$); medeni durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Genel İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde (%67.1) kadınlara (%57.2) göre 1.7 kat, bekârlarda (%63.1) evlilere (%63.0) göre 1.5 kat, idari görevi olanlarda (%78.5) olmayanlara (%60.0) göre 3.4 kat daha yüksekken, ofiste bulunulan süre azaldıkça ve kurumda çalışılan süre arttıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4).

Tablo 2. İSG eğitimi alma üzerine etkili olan değişkenlerin lojistik regresyonla analizi

	B	p	O.R.	%95 GA O.R	
				Alt sınır	Üst sınır
Medeni durum (Ref.Bekar)	0.615	0.005	1.850	1.199	2.853
Kurumda çalıştığı süre (yıl)	0.372	0.000	1.450	1.314	1.600
İdari görev (Ref.Yok)	0.984	0.012	2.675	1.237	5.782
Sabit	-1.352	0.000	0.259		

Bağımsız değişkenler: Cinsiyet, medeni durum, görevi, idari görev ve işyerinin sağlığı olumsuz etkileme görüşü, kategorik; öğrenim düzeyi ve ofiste çalışma süresi, (ordinal), yaş, çalışma süresi ve kurumda çalışma süresi sürekli değişken

Elektrik ile ilgili alınan İSG önlemleri ile cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.05$); medeni durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır (Tablo 3). Elektrik ile ilgili İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde (%53.7) kadınlara (%37.7) göre 1.9 kat, idari görevi olanlarda (%74.2) olmayanlara (%41.9) göre 5.4 kat daha yüksekken, öğrenim düzeyi ve ofiste bulunulan süre azaldıkça, kurumda çalışılan süre arttıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4). Yangın ile ilgili alınan İSG önlemleri ile cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma

durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.05$); medeni durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır (Tablo 3). Yangın İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde (%65.9) kadınlara (%51.5) göre 1.9 kat, yapılan iş veya işyeri koşullarının sağlığını olumsuz etkileneceğini düşünenler (%63.3) düşünmeyenlere (%56.0) göre 1.7 kat daha yüksekken, kurumda çalışılan süre arttıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4). Ergonomi ile ilgili alınan İSG önlemleri ile cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, medeni durumu, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Alınan İSG önlem türleri hakkında “evet var” görüşü bildirenlerin demografik özelliklere göre dağılımı

Demografik özellikler	Genel %	Elektrik %	Yangın %	Ergonomi %	Psiko-sosyal %	Toplam %
Cinsiyet						
Kadın	57.2	37.7	51.5	44.5	47.6	49.7
Erkek	67.1	53.7	65.9	54.7	53.3	60.3
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Yaş Grupları						
19-29	60.4	40.9	54.1	42.2	47.5	51.4
30-39	60.0	43.0	58.9	49.2	48.1	53.3
40 +	71.6	61.7	67.6	61.1	60.2	65.8
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Öğrenim Durumu						
Lise-Ön lisans	58.8	51.3	54.1	50.8	55.7	55.3
Lisans	62.0	47.9	57.7	51.5	48.5	55.0
Yüksek Lisans	65.1	46.0	64.3	49.8	52.1	57.2
Doktora	65.1	45.0	63.0	49.8	50.4	56.6
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Medeni Durum						
Bekar	63.1	45.6	58.4	46.9	50.6	55.0
Evli	63.0	48.2	61.1	53.0	51.2	56.7
p	0.673	0.121	0.222	<0.001	0.349	0.016
Ofiste Çalışma Süresi						
<= 6 saat	68.6	52.1	66.4	56.6	56.9	61.7
7-8 saat	60.6	45.4	57.8	47.7	47.7	53.5
9 saat+	56.7	39.7	49.7	44.6	47.8	49.7
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Kurumda Çalışma Yılı						
<3	5.72	38.2	48.9	40.4	41.9	47.8
3- <5	58.9	40.9	56.4	46.6	44.6	51.1
5-<7	60.9	44.5	60.4	52.9	50.9	55.1
7-<10	71.3	57.5	70.5	58.6	61.7	65.4
10+	71.7	65.4	68.1	59.0	62.0	66.5
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Görevi						
Akademik personel	62.9	40.3	61.1	47.2	46.6	53.7
İdari personel	63.0	52.8	59.0	53.2	54.5	57.9
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
İdari Görev						
Yok	60.0	41.9	57.2	45.8	46.4	52.1
Var	78.5	74.2	74.4	74.5	74.5	76.0
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
İSG Eğitimi						
Almayan	59.0	38.7	53.5	42.0	42.1	49.3
Alan	64.8	50.8	62.8	54.3	54.8	58.8
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
İşyeri sağlığı olumsuz etkiler mi?						
Etkiler	64.0	49.0	63.3	52.0	53.7	57.5
Hayır/Bilmiyorum	59.3	44.9	56.0	48.8	47.6	54.1
p	<0.001	0.01	<0.001	0.008	<0.001	<0.001
Toplam	63.0	47.1	60.0	50.5	51.0	56.0

‰: İSG önlemleri ile ilgili sorulara verilen çoklu cevapların yüzdesidir. P: Ki-kare testi sonucunda bulunan α değeridir.

Ergonomik İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde (%54.7) kadınlara (%44.5) göre 1.6 kat, idari görevi olanlarda (%74.5) olmayanlara (%45.8) göre 4.1 kat, İSG eğitimi alanlarda (%54.3) almayanlara (%42.0) göre 1.5 kat daha yüksekken, yaş arttıkça, öğrenim düzeyi ve ofiste bulunulan süre azaldıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4).

Psiko-sosyal durumlarla ilgili alınan İSG önlemleri ile cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.05$); medeni durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 3). Psiko-sosyal durumlarla ilgili İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, idari görevi olanlarda (%74.5) olmayanlara (%46.5) göre 4.4 kat, İSG eğitimi

alanlarda (%54.8) almayanlara (%42.1) göre 1.5 kat daha yüksekken, öğrenim düzeyi ve ofiste bulunulan süre azaldıkça, kurumda çalışma süresi arttıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4).

Genelde alınan İSG önlemleri ile cinsiyet, yaş grupları, öğrenim durumu, ofiste çalışma süresi, kurumda çalışma yılı, görevi, idari görevi, medeni durumu, yapılan işin sağlığı olumsuz etkilemesi ve İSG eğitimi alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo 3). Toplam İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, idari görevi olanlarda (%76.0) olmayanlara (%52.1) göre 5.1 kat, İSG eğitimi alanlarda (%58.8) almayanlara (%49.3) göre 1.6 kat daha yüksekken, öğrenim düzeyi ve ofiste bulunulan süre azaldıkça evet denme olasılığı artmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. İSG türlerine göre önlemler “evet var”dır denmesi üzerine etkili olan değişkenlerin lojistik regresyon ile analizi

Genel İSG (%63.0 ve üzeri)	B	p	O.R.	O.R. %95 GA	
				Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet (Ref.Kadın)	0.527	0.006	1.693	1.160	2.472
Medeni durum (Ref. Evli)	0.430	0.034	1.537	1.034	2.285
Ofiste çalışma süresi	-0.280	0.036	0.756	0.582	0.982
Kurumda çalışma süresi (yıl)	0.083	0.015	1.087	1.016	1.162
İdari görev (Ref. Yok)	1.213	0.001	3.365	1.823	6.212
Sabit	0.614	0.253	1.847		
Elektrik İSG (%47.1 ve üzeri)					
Cinsiyet (Ref.Kadın)	0.640	0.001	1.896	1.282	2.804
Öğrenim düzeyi	-0.320	0.001	0.726	0.619	0.852
Ofiste çalışma süresi	-0.352	0.014	0.703	0.531	0.930
Kurumda çalışma süresi (yıl)	0.112	0.001	1.119	1.045	1.198
İdari görev (Yok)	1.690	<0.001	5.419	2.987	9.832
Sabit	0.997	0.140	2.711		
Yangın İSG (%60.0 ve üzeri)					
Cinsiyet (Ref. Kadın)	0.668	0.001	1.950	1.349	2.820
İş/işyerinde sağlık etkilenme (Ref. Etkilenmez/bilmiyor)	0.518	0.005	1.679	1.166	2.416
Kurumda çalışma süresi (yıl)	0.071	0.021	1.073	1.011	1.139
Sabit	-1.216	0.001	0.296		
Ergonomi İSG (%50.5 ve üzeri)					
Cinsiyet (Ref.Kadın)	0.446	0.030	1.562	1.044	2.338
Yaş	0.035	0.019	1.036	1.006	1.067
Öğrenim düzeyi	-0.344	0.001	0.709	0.603	0.834
Ofiste çalışma süresi	-0.401	0.006	0.670	0.504	0.890
İdari görev (Ref.yok)	1.410	<0.001	4.096	2.289	7.329
İSG eğitimi (Ref.Almayan)	0.421	0.069	1.523	0.968	2.398
Sabit	0.231	0.770	1.260		
Psiko-sosyal İSG (%51.0 ve üzeri)					
Öğrenim düzeyi	-0.263	0.001	0.768	0.657	0.898
Ofiste çalışma süresi	-0.329	0.019	0.720	0.547	0.946
Kurumda çalışma süresi	0.102	0.005	1.107	1.030	1.189
İdari görev (Ref.Yok)	1.481	0.001	4.398	2.477	7.809
İSG eğitimi (Ref.Almayan)	0.406	0.077	1.501	0.957	2.356
Sabit	0.889	0.181	2.432		
Toplam İSG (%60.0 ve üzeri)					
Öğrenim düzeyi	-0.265	0.001	0.768	0.656	0.898
Ofiste çalışma süresi	-0.459	0.001	0.632	0.478	0.837
İdari görev (Ref.Yok)	1.625	0.001	5.080	2.665	9.682
İSG eğitim (Ref.Almayan)	0.488	0.027	1.629	1.058	2.507
Sabit	0.843	0.279	2.323		

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ofis iş yerlerindeki riskler ve alınan önlemlere yönelik çalışanlardaki farkındalık belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışma konusuyla ilgili literatürde yeterli sayıda benzer çalışmalara ulaşılamamıştır. Ofis çalışanları, buldukları ortamlarda ve işin yapılış biçimi nedeniyle birçok riske maruz kalmaktadır.

Yapılan araştırmalarda, İSG eğitimlerinin iş kazası ve meslek hastalıklarını önlemede etkili olduğu görülmektedir (11). Araştırmaya katılanların %78.6'sı İSG eğitimi alınmasının gerekli olduğunu, üçte ikisi (%69.8) ise İSG eğitimi aldığını belirtmiştir (Tablo 1). İSG eğitimi alanların %91.0'i eğitimin faydalı olduğunu ifade etmiştir. Yeşil ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı çalışmada ise çalışanların %88.0'inin İSG eğitimi aldığı, %74.9'unun alınan İSG eğitimlerinden memnun oldukları, %91.8'i ise İSG eğitiminin tüm çalışanlar için gerekli olduğunu düşündükleri saptanmıştır (12). Bir sistematik derleme çalışmasında iş yerlerinde yapılan eğitimlerin İSG açısından etkili olduğu, ancak genel sağlık durumu üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (13). Düzce Üniversitesi akademik personeli ile yapılan bir çalışmada, akademisyenlerin %97.3'ünün ofis ergonomisi hakkında herhangi bir eğitim almadıkları belirlenmiştir (14). Bizim çalışmamızda İSG eğitiminin içeriği sorulmamıştır. Uygun sıklıkta ve yöntemle verilen İSG eğitimleri sonucunda hem İSG farkındalığının artırılması hem de çalışanların işyeri risklerinden korunması sağlanarak çalışan sağlığı korunacak ve iş verimi artırılabilecektir.

Araştırma grubunun %63.0'ü iş yerinde genel İSG önlemlerinin var olduğunu, %20.1'i ise bir fikri/ bilgisi olmadığını belirtmiştir (Tablo 3). Genel İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde, bekarlarda, idari görevi olanlarda, ofiste bulunma süresi kısa olanlarda ve kurumda çalışma süresi fazla olanlarda daha yüksektir (Tablo 4). Yapılan bir çalışmada, çalışanların %57.7'si çalışma ortamının elverişli olduğunu belirtmiştir (15). Bir üniversite hastanesinde yapılan araştırmada, çalışanların sandalyelerinden ve genel olarak çalışma ortamlarındaki havalandırma ve ışık gibi faktörlerden rahatsız oldukları saptanmıştır (16). Mutlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada,

ofis çalışanlarının %68.8'i (madde ortalaması: 3.44/5) aydınlatma, %62.0'si (madde ortalaması: 3.1/5) sessizlik, %64.0'ü (madde ortalaması: 3.2/5) havalandırma ve sıcaklığın ofiste yeterli olduğunu bildirmiştir (17). Bu çalışmada saptanan genel İSG önlemleri oranı diğer çalışmalarda saptanan oranlarla benzer düzeydedir.

Elektrik ile ilgili İSG önlemlerinin varlığı hakkındaki cevapların yaklaşık yarısını (%47.1) evet cevabı oluşturmaktadır. Elektrik ile ilgili İSG önlemleri "evet vardır" denme olasılığı, erkeklerde, idari görevi olanlarda, öğrenim düzeyi düşük ve ofiste bulunma süresi kısa, kurumda çalışma süresi fazla olanlarda artmaktadır. Araştırma grubunun %39.8'i elektrik ile ilgili İSG önlemleri hakkında bilgisinin/fikrinin olmadığını belirtmesi çalışanların elektrik tesisatı tehlikeleri hakkında da bir fikrinin olmadığını düşündürmektedir (Tablo 3-4). Seyhan'ın Ankara'da ağaç işleme işyerlerinde yaptığı çalışmada; 29 işyerinden 21'i (%72.4) elektriği yüzde yüz tehlike kaynağı olarak gördüğünü belirtmiş, 14 (%48.3) işyeri ise elektrik kaynaklı tehlikelerle ilgili eğitime ihtiyaç duyduklarını ifade etmiştir (18). İstanbul'da (2011-2015) meydana gelen ev-işyeri yangınların %29.0'unun elektrik kaynaklı çıktığı, ev yangınlarında bu oranın %63.3 ve işyerlerinde ise %23.3 olduğu belirlenmiştir. İzmir'de (2011-2014) ev-işyeri yangınlarının %38.0'i elektrik kaynaklıdır, ev yangınlarında bu oran %63.4 ve işyerlerinde ise %26.6'dır. Ancak elektrik kaynaklı yangınlarda meydana gelen maddi hasarların %80.0'i işyerlerine aittir. Elektrik kaynaklı yangınların %55.0'i tesisat ve elemanlarına, %42.0'si elektrikli araç-gerece bağlı olarak meydana geldiği saptanmıştır (19). Elektrik tesisatı ve elektrik tüketen cihazlar iş yerlerinde önemli bir tehlike kaynağı olup, bu konuda yeterli bir bilinç ve farkındalık gereksinimi olduğu görülmektedir.

Yangın ile ilgili İSG önlemlerinin varlığı hakkındaki cevapların %60.0'ini evet cevabı oluştururken, dörtte birini ise önlemler hakkında bilgisi/fikri olmadığı cevabı oluşturmaktadır. Yangın İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, erkeklerde, iş/işyerinde sağlığının olumsuz etkileneceğini düşünenlerde, kurumda çalışma süresi kısa olanlarda daha yüksektir (Tablo 3-4). Engellilerle yapılan bir araştırmada, katılımcıların

%22.5'i kamu binalarının yangın durumunda güvenli olduğuna düşüncesine katıldığını, %50.0'si ise katılmadığını belirtmiştir. Katılımcıların %65.9'u yangına müdahale için binanın mimari yapısının uygun olduğunu, %68.3'ü yangınlara müdahale eden personelin eğitiminin uygun olduğunu ifade etmiştir (20). Şengöz'ün yaptığı çalışmada, İstanbul ve İzmir'de meydana gelen yangınların sırasıyla %51.8'i ve %38.6'sı ev-işyeri yangınlarıdır. Yangınlar çok ciddi mal ve can kaybına neden olmaktadır. Yakın zamanlarda olan yangınlar sonucu tarihi binalar yanmış, önemli sayıda can kayıpları olmuştur (19). Çalışmamızda ve diğer araştırmalarda, çalışanların yangın İSG önlemleri hakkında bilgi ve farkındalık düzeylerini yetersiz olduğu görülmüştür.

Ergonomi ile ilgili İSG önlemlerinin varlığı ile ilgili sorulara verilen cevapların yarısını (%50.5) evet var cevabı oluşturmaktadır (Tablo 3). Bir çağrı merkezinde yapılan çalışmada, çalışanların %52.3'ünün yüksek risk altında olduğunun tespit edilmesi de bizim bulgularımızı desteklemektedir (21). İş yerlerinde İSG önlemlerinin yeterli olmaması çalışanların risk düzeyini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, çalışanların %73.1'i ofisin büyüklüğü ve ofisteki araç-gereçten memnun olduğunu belirtmiştir (15). Bir üniversitenin ofis çalışanları arasında yapılan çalışmada, ergonomik açıdan riskli durumlarda bulunanların, boyun, omuz ve sırt bölgelerinde daha çok rahatsızlık hissettikleri saptanmıştır (22). Ergonomik İSG önlemlerinin farkında olma olasılığı, erkeklerde, idari görevi olanlarda, İSG eğitimi alanlarda yaşı büyük olanlarda, öğrenim düzeyi yüksek olanlarda ve ofiste bulunma süresi kısa olanlarda daha yüksektir (Tablo 4). Erkeklerin elektrik, yangın, gibi fiziksel unsurlar daha çok dikkatini çekebileceğinden, idari görevi olanların İSG hizmetlerinin verilmesinden sorumlu olmalarından, yaşı büyük olanların riskli davranışlardan daha çok kaçınmalarından, İSG eğitimi alanlar ile öğrenim düzeyi yüksek olanların ergonomik İSG önlemleri hakkında daha duyarlı olabileceğinden kaynaklanmıştır olabilir.

Psiko-sosyal faktörlerle ilgili İSG önlemlerinin varlığı ile ilgili sorulara verilen cevapların yarısını (%51.0) evet cevabı oluşturmaktadır (Tablo 3). Psiko-sosyal İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, idari görevi

olanlarda, İSG eğitimi alanlarda, öğrenim düzeyi düşük olanlarda ve ofiste bulunma süresi kısa olanlarda daha yüksektir (Tablo 4). Kocabaş ve ark yaptığı bir çalışmada, çalışanların %51.4'ü iş yerindeki görev ve sorumlulukların belirli olduğunu düşünmekte, %62.9'u iş ile ilgili yeterince bilgilendirildiğini belirtmiştir (23). Psiko-sosyal İSG önlemleri, diğer çalışmalarda saptanan düzeyde olduğu görülmektedir. Hastanede yapılan bir çalışmada, İSG'nin iş stresi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu, hastane yönetiminin İSG alanında sorumluluklarını yerine getirme algısının iş stresi üzerinde negatif bir etkiye sahipken, devletin sorumlulukları boyutunda pozitif bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (24).

Toplam İSG önlemlerinin varlığı ile ilgili sorulara verilen cevapların yarısını (%56.0) evet var cevabı oluşturmaktadır (Tablo 3). Toplam İSG önlemleri evet vardır denme olasılığı, idari görevi olanlarda, İSG eğitimi alanlarda daha yüksekken, öğrenim düzeyi düşük olanlarda ve ofiste bulunma süresi kısa olanlarda daha yüksektir (Tablo 4). Mobilya sektöründe yapılan bir çalışmada, yönetici grubun %76.0'sı, işçilerin %65.0'i iş yeri çalışma şartları ve çevre koşullarının İSG açısından elverişli olduğunu belirtmiştir (25). Yapılan bir çalışmada, katılımcıların %66.0'sı kuruluşun tehlikeleri belirleme ve bunları kontrol altına alma süreçlerini takip ettiğini belirtmektedir (15). Kumaş boyama endüstrisinde yapılan bir çalışmada, yanıt verenlerin çoğunluğunun (%56.0) İSG konusunda farkındalığa sahip olmadığını ve üçte birinin (%32.0) büyük ölçüde farkındalığa ve %12.0'sinin farkındalığa sahibi olduğu bulunmuştur. Yöneticilerin %82.9'u iş sağlığı ve güvenliği farkındalığı için, yeni işe giren çalışanların iş başı eğitimlerine temel İSG konusunu eklediklerini bildirmiştir (26). Ofis işyerlerinde alınması gereken bütün İSG önlemlerinin alınmadığı, idari görevi olanlar ile İSG eğitimi alanların konu hakkındaki farkındalıkları daha yüksektir.

Toplam İSG önlemleri hakkında bilmiyorum /fikrim yok diye cevap verenlerin (%27.2) eğitilmesi durumunda çalışanların İSG önlemleri hakkındaki farkındalık düzeyi daha da artırılabilir.

Sonuç ve Öneriler

Genel olarak ofis iş yerlerinde alınması gereken İSG önlemlerinin varlığı çalışanların yarısından fazlası

tarafından fark edilirken, dörtte birinden fazlası tarafından fark edilmemiştir. Çalışanlardan sorunsuz ve verimli bir çalışma performansı elde edebilmek için çalışanların kullandığı mekân ve malzemelerin her açıdan ergonomik kullanıma uygun olması sağlanmalıdır.

Psikolojik risk faktörleri açısından çalışanlara danışmanlık verilmeli, bürolarda görev yapan kamu çalışanlarının iş tatmini, sosyal etkileşim ve strese neden olabilecek faktörlere maruz kalabilmektedirler. Bu bağlamda, bu sorunların üstesinden gelmede hem çalışanlara hem de yöneticilere çeşitli görevler düşmektedir.

Çalışanlara mevzuat hükümleri doğrultusunda konunun uzmanı kişiler tarafından yeterli sıklıkta ve etkili yöntemlerle işyeri riskleri ve korunma önlemleri hakkında eğitimlerin verilmesi uygun olacaktır.

Araştırmanın geniş çaplı örnekler üzerinde tekrarlanması, hem sonuçların kanıt düzeyini arttıracak hem de bu alana daha fazla bilimsel katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. ILO. ILO Flagship Programme, OSH-GAP Occupational Safety and Health Global Action for Prevention [Internet]. [cited 2018 Nov 13]. Available from: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/ed_dialogue/---lab_admin/documents/projectdocumentation/wcms_541545.pdf
2. WHO. Regional Strategy on occupational health safety in SEAR countries [Internet]. WHO Regional Office for South-East Asia, New Delhi; 2005. Available from: http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B0053.pdf
3. Tuğrul İ. Hastane yaşamında mesleki maruziyetten kaynaklanabilecek iş sağlığı ve güvenliği risklerinin incelenmesi. Okan Üniversitesi; 2015.
4. Bilir N. İş Sağlığı ve Güvenliği. Ankara, Turkey: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016. 289 p.
5. Turan Ö. Ofis çalışmalarında ergonomik risklerin iş sağlığı ve güvenliği açısından değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü; 2016.
6. OSHA. Ergonomics : The Study of Work. US Dep Labor. 2000;
7. Can GF, Atalay KD, Eraslan E. Çalışma duruşlarının bulanık ortamda analizi ve ergonomik iş istasyonu tasarımı önerileri. J Fac Eng Archit Gazi Univ. 2015;30(3):451–60.
8. Resmi Gazete 29.01.2012/28509. İş Sağlığı Ve Güvenliğine İlişkin İşyeri Tehlike Sınıfları Tebliği. Available from: http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.16909&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=işyeri_tehli
9. Ulucan HF, Zeyrek S. Ofislerde iş sağlığı ve güvenliği. [Internet]. Ankara: İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü Müdürlüğü; 2012. Available from: http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/IG14-ofislerde_isg.pdf

10. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Ofislerde Risk Değerlendirmesi Rehberi [Internet]. Ankara: Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı; 2013. Available from: <http://isk.omu.edu.tr/files/isk/files/OfislerdeRiskDeğerlendirmesiRehberi.docx>
11. Colligan MJ, Cohen A. The role of training in promoting workplace safety and health. In: Barling J, Frone MR, editors. The psychology of workplace safety. Washington, DC, US: American Psychological Association; 2004. p. 223–48.
12. Yeşil Y, Arpat B, Öter NS. Tekstil sektöründe iş sağlığı ve güvenliği eğitimleri hakkında çalışan algıları ve farkındalığı: Denizli İli Örneği. J Acad Soc Sci. 2014;8(8):281–281.
13. Robson LS, Clarke JA, Cullen K, Bielecky A, Severin C, Bigelow PL, et al. The effectiveness of occupational health and safety management system interventions: A systematic review. Saf Sci. 2007;45(3):329–53.
14. Gedik T, Canberk B, Özçelik G. Ofis ve bilgisayarla çalışma koşullarının ergonomik analizi. Selçuk-Teknik Derg. 2015;14(2):467–79.
15. Chandrasekar K. Workplace environment and its impact on organisational performance in public sector organisations. Int J Enterp Comput Bus Syst. 2011;1(1):1–19.
16. Özçelik Kaynak K, Uluğtekin NM. Çalışma ortamındaki fiziksel faktörlerin ergonomik analizi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi örneği. Mühendislik Bilim ve Tasarım Derg. 2018;6:319–25.
17. Mutlu NG, Sönmez G, Yılmaz F. Çalışma Ofislerinin Ergonomik Faktörler Açısından Değerlendirilmesi: YTÜ Çalışanları Örneği. 1Uluslararası İş Sağlığı ve Güvenliği Öğrenci Kongresi. Bingöl; 2016. p. 33–9.
18. Yalçın S. Ankara ilinde ağaç işleri sektöründe faaliyet gösteren orta ve büyük ölçekli işletmelerde iş sağlığı ve iş güvenliği üzerine araştırmalar. Bartın Üniversitesi; 2009.
19. Şengöz MC. Elektrik nedenli yangınların araştırılması ve FMEA yöntemi ile risk analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi; 2018.
20. Kırtaş HA. Engelli bireylerin yangın tahliyesinin araştırılması. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, mleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.; 2017.
21. Poochada W, Chaikliang S. Ergonomic Risk Assessment among Call Center Workers. Procedia Manuf. 2015;3:4613–20.
22. Özkan NF, Kahya E. Bir üniversitenin idari ofislerindeki ergonomik risklerin değerlendirilmesi. J Fac Eng Archit Gazi Univ. 2017;32(1):149–58.
23. Kocabaş F, Aydın U, Canbey Özgület V, İlhan MN, Demirkaya S, Ak N, et al. Çalışma Ortamında Psikososyal Risk Etmenlerinin İş Kazası, Meslek Hastalıkları Ve İşle İlgili Hastalıklarla İlişkisi. Sos Guvence [Internet]. 2018 Sep 30 [cited 2019 Aug 26];(14):28–62. Available from: <http://dergipark.gov.tr/sosyalguvence>
24. Kaplan M, Eren ME. İş sağlığı ve güvenliği algısının iş stresi üzerindeki etkisi: Kamu hastanesinde bir araştırma. Mukaddime. 2018;9(2):181–94.
25. Yaşar ŞŞ, Komut O. İmalat Sanayisinde İş Sağlığı ve Güvenliği Üzerine Bir Araştırma: Mobilya İşletmeleri Örneği. Bartın Orman Fakültesi Derg. 2018;20(2):252–65.
26. Upadhyay KK, Pandey AC. Occupational exposure and awareness of occupational safety and health among cloth dyeing workers in Jaipur India. Iran J Heal Saf Environ. 2016;3(2):540–6.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ 2-4 CM BÖBREK TAŞLARI TEDAVİSİNDE RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİ DENEYİMİMİZ

Yozgat Bozok University Retrograde Intrarenal Surgery Experience For Treatment of 2-4 cm Kidney Stones

Sercan SARI(0000-0002-0994-3799), Volkan Selmi(0000-0003-2605-9935), Mehmet CANIKLIOGLU (0000-0003-2216-5677), Ünal ÖZTEKİN(0000-0001-9568-9442), Abdullah GÜREL(0000-0003-3112-448X), Emin GÜRTAN(0000-0002-1992-3556), Levent IŞIKAY(0000-0001-6345-0189)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, 2-4 cm arası böbrek taşların tedavisinde retrograd intrarenal cerrahi deneyimi-mizi aktarmaktır.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra 2014-2019 arası veriler tarandı.2-4 cm arası taşı olup retrograd intrarenal cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. 18 yaş altı olan hastalar çıkarıldı.

Bulgular: Çalışmaya 40 hasta alındı.Ortalama yaş 49.02±17.56 idi.Erkek hasta sayısı 26, kadın hasta sayısı 14 idi. SWL öyküsü olan 10 hasta vardı. Preoperatif 11 hastanın JJ stenti mevcuttu.Primer olan 17 hasta vardı. Ortalama taş boyutu 22.48±3.67 mm, taş volümü 2049±1291.89 mm³'tü.Opak taş 31 hastada vardı.Ortalama Hounsfield ünitesi 1038±359.34 HU idi. Bir hastada orta pol taşı, sekiz hastada alt pol taşı, 1 hastada pelvis taşı, 2 hastada üreteropelvik bileşke taşı ve 6 hastada multikalisiyel taş mevcuttu.Ortalama operasyon süresi 76.15±35.79 dakikaydı. Tüm hastalarda postoperatif JJ stent vardı. Ureteral akses kılıf 37 hastada kullanıldı.Taşsızlık 19 hastada sağlandı. Komplikasyonlar 3 hastada görüldü.

Sonuç: Retrograd intrarenal cerrahi 2-4 cm böbrek taşı tedavisinde kullanılabilir. Güvenlik bu cerrahi için avantajdır. Çoklu seans gerektirmesi ve maliyet bu yöntemin dezavantajlarıdır.Prospektif ve daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Böbrek taşı; Deneyim; RIRC

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to report our retrograde intrarenal surgery experience for treatment of 2-4 cm sized kidney stones.

Materials and Methods: After local ethical committee approval, patient data between 2014-2019 was reviewed. Patients who had been undergone RIRS for 2-4cm sized kidney stones were included. Patients < 18 y old were excluded.

Results: There were 40 patients in our study. The average age was 49.02±17.56. Twenty six patients were male, fourteen patients were female.Ten patients had preoperative SWL history. Eleven patients had preoperative JJ stent. Seventeen patients had no operation history. The average stone size was 22.48±3.67 mm. The average stone volume was 2049±1291.89 mm³. Thirty one patients had opaque stones. The average Hounsfield unit was 1038±359.34 HU. In terms of stone locations, one patient had mid pole stone, eight patients had lower pole stone, one patient had pelvis stone, two patients had ureteropelvic junction(UPJ) stone and six patients had multicaliceal stones. The mean operation time was 76.15±35.79 min. All the patients had postoperative JJ stent. In 37 patients UAS was used. Nineteen patients were stone free. Complications were seen in three patients

Conclusion: Retrograde intrarenal surgery can be used for the treatment of 2-4 cm sized kidney stones. Safety is an advantage for retrograde intrarenal surgery. Need for multiple sessions and cost are disadvantages of retrograde intrarenal surgery. Studies with prospective design and with longer patient follow up are needed.

Key words: Experience; Kidney Stones; RIRS

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp
FakültesiDepartment of Urology, Bozok
University School of Medicine, Yozgat,
Türkiye

Sercan SARI, Dr. Öğr. Üyesi
Volkan Selmi, Dr. Öğr. Üyesi
Mehmet CANIKLIOGLU, Dr. Öğr. Üyesi
Ünal ÖZTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Abdullah GÜREL, Dr. Öğr. Üyesi
Emin GÜRTAN, Dr.
Levent IŞIKAY,Pr. Dr.

İletişim:

Sercan SARI, MD
Bozok University, Department of
Urology,Yozgat, Turkey
Tel: +90 5356608838
e-mail:
sercansari92@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 07.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 01.03.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.630481

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):150-53
Bozok Med J 2020;10(1):150-53

INTRODUCTION

Kidney stone has a prevalence of 10-15% (1) . In the kidney stone treatment, shock wave lithotripsy (SWL), percutaneous nephrolithotomy (PNL), open, laparoscopic surgeries and retrograde intrarenal surgery (RIRS) are used. RIRS is a recently developed method. Its usage has been increased with increasing experience and advanced technology. At first, RIRS was used for treatment of stones < 2 cm sized. Nowadays RIRS is used for treatment of > 2 cm sized kidney stones (2,3). RIRS is recommended as primary treatment choice for <2 cm sized kidney stones (4). For > 2cm sized kidney stones, PNL is recommended (5). PNL is an effective treatment method but it has serious complications (6). In our study we aimed to report our RIRS experience for treatment of 2-4 cm sized kidney stones.

MATERIALS AND METHODS

After local ethical committee approval, patient data between 01.01.2014-01.01.2019 was reviewed. Patients who had been undergone RIRS for 2-4cm sized kidney stones were included. Patients < 18 y old were excluded.

Informed consent was taken from all the patients before operation. Routine blood tests were performed before operation. Different imaging methods such as kidney ureter bladder graphy (KUBG), ultrasonography (US), intravenous pyelography (IVP) and unenhanced computed tomography (CT) were performed. Urine cultures were sterile. Stone size was recorded as the longest diameter measured on KUBG for opaque stones. For nonopaque stones the longest diameter in US was measured as stone size. Stone volume and Hounsfield unit was measured from CT.

Parenteral antibiotic was administered one hour before operation. Operations were performed under general, spinal and epidural anesthesia. After anesthesia induction, semirigid ureterorenoscopy was performed in modified lithotomy position. 0.035/0.038 inch hydrophilic guidewire was inserted into the ureter. Ureteral access sheath (UAS) (9.5/11.5 F or 11/13 F) (Elite Flex, Ankara, Turkey) was placed over the guidewire. Unless UAS was placed, flexible

ureterorenoscopy (Flex-X2, Karl Storz, Tuttlingen, Germany / Karl Storz, Flex X2, GmbH, Tuttlingen, Germany) was advanced over the guidewire and access to pelvis was performed. After UAS placement, flexible ureterorenoscopy was placed through the UAS. Fragmentation was performed with Holmium YAG (Ho YAG Laser; Dornier MedTech; Munich, Germany / Dornier Med-Tech GmbH, Medilas H20 and HSolvo, Wessling, Germany) laser device. Dusting and fragmentation methods were used. At the end of the operation all calyces were controlled with flexible ureterorenoscopy. Postoperative JJ stent was inserted due to intraoperative conditions. Urethral catheter was inserted. Time between starting endoscopy and urethral catheter insertion was defined as operation time. Urethral catheter was taken postoperative at first day. JJ stent was taken three weeks later.

At postoperative first day, postoperative control was performed with KUBG for opaque stones .For nonopaque stones US was performed at postoperative first day. CT was performed at postoperative first month. Patients who were being stone free after intraoperative and postoperative controls, were accepted as successful.

The demographic, stone, intraoperative and postoperative data of the patients were reviewed. The statistical evaluation of the data was performed using the SPSS for Windows 22.0 software package (SPSS,Chicago).

RESULTS

There were 40 patients in our study. The average age was 49.02±17.56. Twenty six patients were male, fourteen patients were female. Ten patients had preoperative SWL history. Eleven patients had preoperative JJ stent. Seventeen patients had no operation history. The average stone size was 22.48±3.67 mm. The average stone volume was 2049±1291.89 mm³ . Thirty one patients had opaque stones. The average Hounsfield unit was 1038±359.34 HU. In terms of stone locations, one patient had mid pole stone, eight patients had lower pole stone, twenty three patients had pelvis stone , two patients had ureteropelvic junction (UPJ) stone and six patients had multicaliceal stone. (Table 1)

Table 1. Demographic and Stone Data

	Group n=40
Age(year) (mean±SD)	49.02±17.56
Gender(M/F)(n)	26/14
Preop SWL (n,%)	10(25)
Preop JJ(n,%)	11(27.5)
Preop Operation(n,%)	
PNL	4(10)
RIRS	11(27.5)
URS	4(10)
Other	4(10)
Stone Laterality(Right/Left)	16/24
Stone Size(mm) (mean± SD)	22.48±3.67
Stone Volume(mm3)(mean± SD)	2049±1291.89
Opacity (n,%)	31(77.5)
Hounsfield Unit(HU)(mean± SD)	1038±359.34
Localisation (n,%)	
Mid Pole	1(2.5)
Lower pole	8(20)
Pelvis	23(57.5)
UPJ	2(5)
Multicaliceal	6(15)
SD: standard deviation SWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy JJ:Double J PNL: Percutaneous Nephrolithotomy RIRS: Retrograde Intrarenal Surgery URS: Ureterorenoscopy mm: millimeter mm3: milimetercube HU: Hounsfield Unit	

General anesthesia was performed in 38 patients. Spinal and epidural anesthesia were performed in two patients. The mean operation time was 76.15±35.79 min. All the patients had postoperative JJ stent. In 37 patients UAS was used. Nineteen patients were stone free. Complications were seen in three patients. All of the complications were minor complications. (Urinary Tract Infection, Fever) (Table 2)

Table 2. Intraoperative and Postoperative Data

	Group n=40
Anesthesia Type (n,%)	
General	38(95)
Spinal	1(2.5)
Epidural	1(2.5)
Operation Time(min) (mean± SD)	76.15±35.79
Postoperative JJ (n,%)	40(100)
UAS(n,%)	37(92.5)
Stone Free Rate (n,%)	19(47.5)
Complication (n,%)	3(7.5)
Min: Minute SD: standart deviation JJ: Double J UAS: ureteral access sheath	

DISCUSSION

Percutaneous nephrolithotomy is recommended as first treatment option for > 2 cm sized kidney stones (5). Life threatening complications may be seen. RIRS has been used since 1990 (7). RIRS has been more popular with advanced technology and increasing experience (8). RIRS can be used for treatment of > 2 cm sized kidney stones. There are studies about RIRS for treatment of > 2 cm sized kidney stones.

Operation time is an advantage of RIRS over PNL. In PNL, renal access may cause prolonged operation time. In our study operation time was 76.15±35.79 min. Akman et al compared RIRS and PNL in treatment of 2-4 cm sized kidney stones. The operation time was 58.2 min. (9) Byrniarski et al. prospectively compared 2-4 cm sized pelvis stones and the operation time was 85±17.60 min (10). Mariani et al. reported 2-4 cm sized RIRS experience and the operation time was 47 min in their study of 15 patients (11). Breda et al. researched RIRS in the treatment of 20-25 mm. stones. In their study of 15 patients, operation time was 83.3 min. (12). In our study operation time was similar with literature. PNL is more efficient than RIRS. So multiple operations may be needed in RIRS. This is a disadvantage for RIRS. In our study success rate was 47.5 %. In a study researching RIRS for treatment of >2 cm sized stones, total success rate was 85.1 % (13). El- Anony reported stone free rate of 77 % (14). Akman et al. reported a stone free rate of 73.5% after first session (9). Hyams

et al. reported a stone free rate of 85% in their study of 120 patients who had kidney stones 2-3 cm sized (15). Our success rate was lower than the studies in the literature. Because success rate was accepted as being stone free. Clinically insignificant residual fragment was not evaluated. Also, these studies had longer patient follow up. Our patient follow up was only one month.

Another advantage for RIRS is safety. Breda et al. reported a complication rate of 20 % in their study (12). Complication rate was 10 % in another study (14). Also 6.7 - 11.7 % complication rates were reported in the studies about RIRS for treatment of kidney stones > 2 cm sized (9,11,13,15). In our study overall complication rate was 7.5%.

Our study has some limitations. Retrospective design, short patient follow up time and low number of patients are limitations of our study. We aimed to report our RIRS experience in the treatment of 2-4 cm sized kidney stones.

In conclusion, PNL is the first choice for the treatment of 2-4 cm kidney stones. On the other hand, PNL may have serious complications. RIRS can be used for the treatment of 2-4 cm sized kidney stones. Safety is an advantage for RIRS. Need for multiple sessions and cost are disadvantages of RIRS. Studies with prospective design and with longer patient follow up are needed.

REFERENCES

1. Pearle MS, Lotan Y. Urinary Lithiasis: Etiology, Epidemiology and Pathogenesis. In: Walsh PC(Eds.). Campbell's Urology. 10th ed. New York: Saunders; 2012:1258-1410
2. Zengin K, Tanik S, Karakoyunlu N, Sener NC, Albayrak S, Tuygun C, et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous lithotripsy to treat renal stones 2-3 cm in diameter. Biomed Res Int. 2015; 2015: 914231. doi: 10.1155/2015/914231. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25821828; PMCID: PMC4363980.
3. Karakoyunlu N, Goktug G, Sener NC, Zengin K, Nalbant I, Ozturk U, et al. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. Urolithiasis. 2015;43(3):283-7. Epub 2015/04/04. 10.1007/s00240-015-0768-2
4. Chang KD, Lee JY, Park SY, Kang DH, Lee HH, Cho KS. Impact of Pretreatment Hydronephrosis on the Success Rate of Shock Wave Lithotripsy in Patients with Ureteral Stone. Yonsei Med J. 2017 Sep;58(5):1000-1005. doi: 10.3349/ymj.2017.58.5.1000. PMID: 28792145; PMCID: PMC5552626.

5. Turk C, Petrik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016;69(3):475-82. Epub 2015/09/08. 10.1016/j.euro.2015.07.041 .
6. Michel MS, Trojan L and Rassweiler JJ: Complications in percutaneous nephrolithotomy. Eur. Urol. 2007; 51: 899- 906; discussion 906.
7. Fuchs AM and Fuchs GJ: Retrograde intrarenal surgery for calculus disease: new minimally invasive treatment approach. J. Endourol. 1990; 4: 337-45.
8. Paffen ML, Keizer JG, de Winter GV, Arends AJ, Hendriks AJ. A comparison of the physical properties of four new generation flexible ureteroscopes: (de)flexion, flow properties, torsion stiffness, and optical characteristics. J Endourol. 2008;22:2227-2234.
9. Akman T, Binbay M, Ozgor F, Ugurlu M, Tekinarslan E, Kezer C, et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: A matched-pair analysis. BJU Int. 2012;109:1384-1389. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10691.x
10. Bryniarski P, Paradysz A, Zyczkowski M, Kupilas A, Nowakowski K, Bogacki R. A randomized controlled study to analyze the safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the management of renal stones more than 2 cm in diameter. J. Endourol. 2012 Jan;26(1):52-7. doi: 10.1089/end.2011.0235. Epub 2011 Oct 17.
11. Mariani AJ. Combined electrohydraulic and holmium:YAG laser ureteroscopic nephrolithotripsy for 20 to 40 mm renal calculi . J Urol 2004 ; 172 : 170 – 4.
12. Breda A, Ogunyemi O, Leppert JT, Lam JS, Schulam PG. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for single intrarenal stones 2 cm or greater-is this the new frontier? J Urol. 2008;179:981-984. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.083
13. Breda A , Ogunyemi O , Leppert JT , Schulam PG . Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for multiple unilateral intrarenal stones . Eur Urol 2009 ; 55 :1190 – 6.
14. El-Anany FG, Hammouda HM, Maghraby HA, Elakkad MA. Retrograde ureteropyeloscopic holmium laser lithotripsy for large renal calculi. BJU Int 2001 ; 88 : 850 – 3.
15. Hyams ES , Munver R , Bird VG , Uberoi J , Shah O . Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multiinstitutional experience . J Endourol 2010 ;24 : 1583 – 8.

KAROTİD ARTER STENTLEME SONRASI GELİŞEN STENT-İÇİ RESTENOZUN YENİ BİR ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ: CRP/ALBUMİN ORANI

The CRP/Albumin Ratio: A Novel Predictor of In-stent Restenosis After Carotid Artery Stenting

Ali Nazmi ÇALIK¹(0000-0003-4153-4589), Tufan ÇINAR²(0000-0001-8188-5020), Duygu İNAN¹(0000-0003-3921-6469), Duygu GENÇ¹(0000-0002-5865-5873), Hüseyin KUPLAY²(0000-0002-1710-109X), Mehmet Baran KARATAŞ¹(0000-0001-7578-8451), Ayşe EMRE¹(0000-0002-1684-0966)

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, karotid arter stentleme (KAS) işlemi öncesi bakılan C-reaktif protein/albumin oranının (CAO) stent içi restenozu (SİR) öngördürme potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya tersiyer merkezimizde başarılı bir şekilde karotid arter stentleme yapılan toplam 206 hasta alındı. İşlem öncesi her hastanın C-reaktif protein (CRP) ve serum albumin değerleri çalışıldı. CAO değeri, CRP değeri serum albumin değerine bölünerek hesaplandı. Çalışmanın primer sonlamın noktası takip sırasında gelişen SİR olarak belirlendi.

Bulgular: 206 hastanın ortalama 24.2 ± 1.5 ay takibi sonunda SİR toplam 34 (%16.5) hastada izlendi. SİR gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında, CAO, SİR gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.15 [0.2] vs. 0.99 [1.3], p < 0.01, sırasıyla). Çok değişkenli COX analizinde, CAO, SİR 'un bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı (HR: 1.85, %95 CI: 1.29 – 2.64, p < 0.01). ROC eğrisi analizinde CAO değerinin > 0.53 olması, SİR 'u %100 duyarlılık ve %97.1 özgüllük ile öngördürmekteydi (AUC) 0.98, p < 0.01).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, inflamatuvar bazlı yeni bir belirteç olan CAO KAS işlemi yapılan hastaların takiplerinde gelişen SİR 'un güçlü ve bağımsız bir öngördürücüsüdür. Hızlı ve kolayca bakılabilen bu parametre, KAS işlemi yapılan hastalarda SİR gelişimini değerlendirmek için kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: CAO; Stent içi restenoz; Karotis arter stentleme; İnflamasyon

ABSTRACT

Objective: The present study aimed to assess the predictive value of preprocedural C-reactive protein/albumin ratio (CAR) for in-stent restenosis (ISR) after carotid artery stenting (CAS).

Materials and Method: In this retrospective study, 206 patients who underwent successful CAS procedure in a tertiary heart centre were included. For each patient, both C-reactive protein (CRP) and serum albumin were determined before the index procedure. The CAR was calculated by dividing serum CRP by serum albumin level. The main end-point of the study was ISR during long-term follow-up.

Results: ISR developed in 34 (16.5%) out of 206 patients after a mean follow-up of 24.2 ± 1.5 months. The CAR was significantly elevated in patients with ISR compared to those who were not (0.99 [1.3] vs. 0.15 [0.2], p < 0.01, respectively). In a multivariate Cox regression analysis, the CAR was an independent predictor of ISR (HR: 1.85, %95 CI: 1.29 – 2.64, p < 0.01). A ROC curve analysis revealed that the optimal value of CAR in predicting ISR was > 0.53 with a sensitivity of 100 % and a specificity of 97.1 % [area under curve (AUC) 0.98, p < 0.001].

Conclusion: The present study demonstrated that CAR, a new inflammatory-based index, is a strong independent predictor of ISR after CAS. As a simple and easily accessible parameter, this index may be used for the assessment of ISR in patients who are treated with CAS.

Keywords: CAR; In-stent restenosis; Carotid artery stenting; Inflammation

¹University of Health Sciences, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Cardiology Department, Istanbul, Turkey

²University of Health Sciences, Sultan Abdülhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Ali Nazmi ÇALIK, MD.
Tufan ÇINAR, MD.
Duygu İNAN, MD.
Duygu GENÇ, MD.
Hüseyin KUPLAY, MD.
Mehmet Baran KARATAŞ, MD.
Ayşe EMRE, MD.

İletişim:

Ali Nazmi Çalık, MD
Selimiye Mahallesi, Tıbbiye Caddesi,
No:13, Haydarpaşa, Uskudar, Istanbul
Tel: +90 505 920 03 44,
+90 216 542 44 44
e-mail:
calik_nazmi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 20.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 04.11.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.635036

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):154-60
Bozok Med J 2020;10(1):154-60

INTRODUCTION

Extracranial carotid arteries, particularly carotid artery bifurcations, are the most frequent locations of the atherosclerotic involvement due to their unique geometric profiles (1). Atherosclerotic occlusion of carotid bifurcations is responsible for 7-20 % of all ischemic stroke cases which result in major disability and death (2,3). Even though the carotid endarterectomy is accepted as the gold standard treatment for stenotic carotid artery disease (4), carotid artery angioplasty and stenting (CAS) have emerged as an alternative treatment option providing a less invasive approach, better tolerability and patient comfort as well as potentially fewer complications and shorter hospital stay (5). However, despite significant advances in stent technology and even, we have several different types of stents at our disposal, in-stent restenosis (ISR) remains as a potential problem and raises concerns about the long-term safety and efficacy of CAS. The documented ISR rates after CAS range from 3-16% depending on its definition (6-11). Because an evidence-based treatment for ISR after CAS has not been elucidated yet, predicting ISR by identifying its potential causes still has the utmost importance.

It is well known that inflammation has a pivotal role in the pathogenesis of ISR (12). C-reactive protein (CRP) is an established marker of systemic inflammation, and it is a positive acute phase reactant, while serum albumin is a negative phase reactant which tends to decrease in inflammatory disorders. Hence, the CRP/albumin ratio (CAR) may be suggested as a more sensitive marker of the inflammatory process and progression of the disease. Even though the current evidence in the literature point out the association of increased baseline CRP levels and poor prognosis after endovascular treatment of peripheral artery disease (13-15), the data in respect to the relation of CAR with ISR after CAS is limited. In this study, our objective was to investigate the association of preprocedural CAR and ISR development in patients who underwent CAS procedure.

METHODS

Study Population and Data collection

This was a retrospective study which included a total of

206 patients who underwent successful CAS procedure in Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital from April 2016 to April 2019. Our institution is a tertiary referral cardiovascular centre with a high-volume of endovascular interventions mostly performed by interventional cardiologists. Our institution has a detailed clinical recording system for patients with atherosclerotic carotid artery disease. Also, all patients are evaluated by a consultant neurologist before and after the CAS procedure. All data including the demographic and clinical characteristic of the subjects as well as the laboratory findings and the details of interventional procedures were obtained from the hospital's medical records. Patients with incomplete data in the hospital database were excluded from the study. The exclusion criteria in our study were; patients who had CAS due to aetiology other than atherosclerosis (e.g. vasculitis and dissection), undergoing chronic renal replacement therapy (any type of dialysis) and had acute coronary syndrome in last 6 months. Moreover, patients with congestive heart failure, atrial fibrillation, active systemic organ disease, active or chronic infection, and malignancy were excluded from the study. Besides, patients who had overlapping stents in their carotid segments were not included in the study to preclude confounding bias. The degree of stenosis was calculated according to the method of the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (16). The symptomatic presentation was defined as ipsilateral symptoms such as ischemic stroke, transient ischemic attack, or amaurosis fugax within the past 6 months before neurological assessment. All procedures were performed after obtaining an informed consent form. The study was approved by the local ethics committee, and it was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Carotid Artery Angioplasty and Stenting Procedure

All CAS interventions were performed by experienced operators according to the European Society of Vascular Surgery guidelines (17). All patients were treated with a regular dose of 100 mg aspirin and 75 mg clopidogrel daily before the procedure. Patients with hypercholesterolemia or symptomatic carotid stenosis or relevant coronary and peripheral arterial

disease were treated with statin therapy at least one week before the index procedure. After discharge, statin medication was continued until an adverse effect occurred. In terms of antiplatelet therapy, 75 mg clopidogrel daily was prescribed at least one month and 100 mg aspirin daily were given lifelong. On the day of the procedure, all patients were taken to the catheterization laboratory and 8 Fr. sheath was placed into the femoral artery under local anaesthesia. Intravenous unfractionated heparin was administered at the beginning of all procedures (100 units/kg), and additional doses were given as needed to achieve a target activated clotting time between 250 to 350. Once an 8 Fr. guiding catheter or a shuttle sheath was safely located proximal to the stenosis, a distal cerebral protection system (Emboshield, Abbott Vascular) was routinely delivered by crossing the stenotic lesion. Self-expandable stents such as Xact (Abbott Vascular), Protege (Ev3) and Precise (Cordis) of suitable sizes were implanted. In patients with sub-occlusive stenosis, pre-dilatation was performed to diminish the plaque protrusion into the stent scaffold which was shown to be correlated with perioperative ischemic stroke (18). Technical success was defined as the ability to treat stenosis with < 30 % residual stenosis. In cases with > %50 residual stenosis, post-dilatation was usually performed to achieve an optimal result.

Follow-up and Definition of ISR

After a successful revascularization procedure, patients with carotid stents were regularly evaluated at 1, 6, 12 months and then every 12 months. Besides a clinic evaluation, Doppler ultrasound was performed at 1 and 6 months, and then, repeated annually after the index procedure. Further radiographic evaluations such as computed tomography angiography and/or digital subtraction angiography were performed in case if indicated. Patients who described new neurological symptoms during the follow-up period were reevaluated by clinical and radiological assessment. In-stent restenosis was defined as ≥ 50 % stenosis or occlusion in the location of the target lesion.

Laboratory Analyses

All blood samples were obtained in the morning before the procedure for the measurement of

serum albumin, CRP, and other hematologic and biochemical parameters. CRP and serum albumin levels were measured by using the Roche Cobas 6000 biochemistry auto-analyzer device (Indianapolis, USA). In our institution, the normal range for CRP and serum albumin levels are 0-5 mg/L and 3.5-5.5 g/dL, respectively. The CAR was calculated by dividing serum CRP by serum albumin level. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation.

Statistical Analyses

The data were presented as a mean \pm SD for parametric or a median [interquartile range] for non-parametric variables and as percentages (%) for categorical variables. Continuous variables were assessed for the normal distribution using Kolmogorov-Smirnov statistics. Differences between ISR (+) and ISR (-) subjects were evaluated using two-sample t-tests. Categorical variables were tested by Pearson's χ^2 test or Fisher's Exact Test. A receiver operating curve (ROC) was generated to define the cut-off values of the CAR for ISR. Using these cut-off values of the CAR, Kaplan-Meier curves were developed, and the groups were compared using log-rank tests. Multivariate Cox regression analyses were used to investigate the independent predictors of ISR. Also, multicollinearity analysis was performed for the parameters of the regression model to assess whether there is multicollinearity or not. P-values were two-sided, and values < 0.05 were considered statistically significant. All statistical studies were carried out using Statistical Package for Social Sciences software (SPSS 22.0 for Windows).

RESULTS

The study population consisted of 206 patients who underwent successful carotid artery stenting. The patients were classified into two groups as having ISR or not. ISR was developed in 34 (16.5%) out of 206 patients after a mean follow-up of 24.2 ± 1.5 months. Baseline demographic and laboratory findings, as well as angiographical and interventional details of all patients, were depicted in Table 1.

Table 1. Baseline clinical, interventional details and laboratory findings of all patients.

	Overall (n=206)	ISR (-) (n=172)	ISR (+) (n=34)	P value
Age, y, mean ± SD	69.6 ± 7.9	69.1 ± 7.8	70.8 ± 7.2	0.35
Male, n (%)	174 (84.5)	146 (84.9)	28 (82.4)	0.71
BMI, kg/m ²	23.3 ± 2.9	23.2 ± 2.6	23.5 ± 2.7	0.65
Hypertension, n (%)	189 (91.7)	157 (91.3)	32 (94.1)	0.58
Diabetes mellitus, n (%)	116 (56.3)	95 (55.2)	21 (61.8)	0.48
Dyslipidemia, n (%)	157 (77)	125 (73.5)	32 (94.1)	0.01
Smoking, n (%)	109 (52.9)	89 (51.7)	20 (58.8)	0.45
CAD, n (%)	172 (83.5)	141 (82)	31 (91.2)	0.18
Symptomatic admission, n (%)	73 (35.4)	57 (33.1)	16 (47.1)	0.12
Follow-up time, month	24.2 ± 1.5	23.8 ± 1.8	25.4 ± 1.6	0.48
Lesion				
Lesion length, mm	26.2 ± 6.3	26.3 ± 5.9	25.5 ± 8.2	0.51
Lesion stenosis, %	85.74 ± 5.1	84.3 ± 4.6	87.1 ± 6.3	0.19
Stenting				
Left carotid, n (%)	102 (49.5)	84 (48.8)	18 (52.9)	0.36
Pre-dilatation, n (%)	18 (8.7)	16 (9.3)	2 (5.9)	0.53
Post-dilatation, n (%)	188 (91.3)	158 (91.9)	30 (88.2)	0.49
Stent length, mm	36.9 ± 6.1	37.1 ± 5.6	35.8 ± 8	0.25
Stent diameter, mm	8.03 ± 1.2	8.1 ± 1.3	7.6 ± 0.8	0.05
Residual stenosis, n (%)	45 (21.8)	23 (13.4)	22 (64.7)	< 0.01
Laboratory parameters				
Hemoglobin, mg/dL,	13.8 ± 1.4	14.1 ± 1.3	13.1 ± 1.6	0.33
Leukocyte, x10 ⁹ /L	8.4 ± 2.19	8.3 ± 2.04	8.89 ± 2.79	0.78
Neutrophil count x 10 ⁹ /L	5.20 ± 2.06	5.04 ± 1.75	6.02 ± 3.12	0.01
Lymphocyte count x 10 ⁹ /L	2.27 ± 0.78	2.35 ± 0.79	1.85 ± 0.59	< 0.01
NLR	2.7 ± 0.9	2.4 ± 1.3	3.9 ± 1.5	< 0.01
Platelet count x10 ⁹ /L	242.1 ± 36.2	239.6 ± 35.3	248.5 ± 39.8	0.49
eGFR, mL/min/1.73 m ²	87.9 ± 14.4	89.4 ± 13.2	85.4 ± 14.5	0.21
Uric acid, mg/dL	5.9 ± 1.3	5.9 ± 1.2	6.2 ± 1.4	0.19
HbA1c, (%)	7.3 ± 1.5	7.2 ± 1.4	7.7 ± 1.7	0.07
CRP/Albumin Ratio (CAR)	0.18 [0.33]	0.15 [0.2]	0.99 [1.3]	< 0.01
BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; CRP, C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ISR, in-stent restenosis; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio.				

The mean age of the sample cohort was 69.6 ± 7.9, and the vast majority of the subjects were male (84.5 %). Although the frequency of risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking,

and history of coronary artery disease was similar between the groups (p > 0.05 for each), dyslipidemia was more frequently observed in the ISR (+) group (p = 0.01). We noted that the lesion length, the degree

of stenosis, pre-dilatation, and post-dilatation rates were not different ($p > 0.05$ for each) between the groups. On the other hand, the stent length, clinical status (whether symptomatic or asymptomatic), the stent diameter, and residual stenosis rates reached statistical significance between the groups ($p < 0.05$ for each). In terms of laboratory findings, neutrophil and lymphocyte count, as well as the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and CAR, were significantly different ($p < 0.05$ for each) in each group, while other laboratory parameters were similar between the groups ($p > 0.05$ for each). The type of medications after discharge and the mean follow-up time after the index procedure was similar for both groups.

In univariate Cox regression analysis; dyslipidemia, stent diameter, NLR, CAR, and residual stenosis were found to be correlated with ISR. After applying these parameters to the multivariable Cox analysis; stent diameter (HR: 0.57, %95 CI: 0.41–0.80, $p < 0.01$), NLR (HR: 1.27, %95 CI: 1.12–1.45, $p < 0.01$), CAR (HR: 1.85, %95 CI: 1.29–2.64, $p < 0.01$) and residual stenosis (HR: 3.96, %95 CI: 1.64–9.56, $p < 0.01$) were found to be independent predictors of ISR (Table 2).

Table 2. Predictors of ISR in multivariable analysis.

	Multivariate HR (95% CI)	P value
Dyslipidemia	1.68 (0.37 – 7.58)	0.49
Stent diameter	0.57 (0.41 – 0.80)	< 0.01
NLR	1.27 (1.12 – 1.45)	< 0.01
CRP/Albumin Ratio (CAR)	1.85 (1.29 – 2.64)	< 0.01
Residual stenosis	3.96 (1.64 – 9.56)	< 0.01
NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; CRP, C-reactive protein.		

The tolerance and variance inflation factor (VIF) were determined to access the multicollinearity of parameters in the model. Because of all values had a tolerance > 0.1 and VIF < 10 , we accepted that there was no multicollinearity between each parameter in the model. In ROC analysis, the CAR value of > 0.53 predicted ISR with a sensitivity of 100 % and a specificity of 97.1 % (AUC 0.98, $p < 0.001$) (Figure 1).

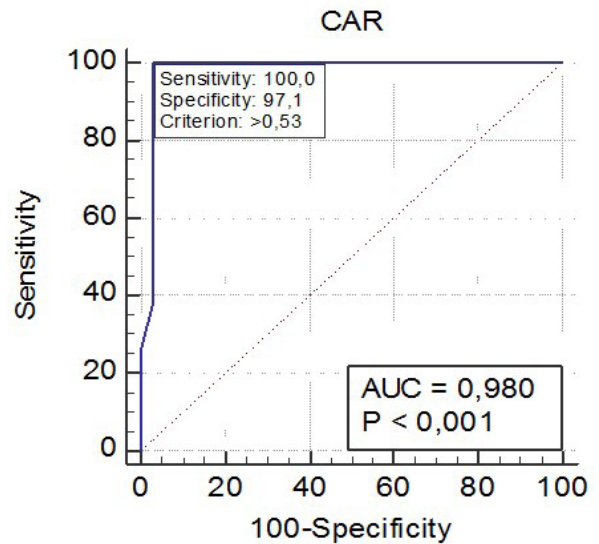


Figure 1. ROC curve analysis of the association between the CAR and ISR in patients undergoing CAS. ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under the curve; CAR: CRP to albumin ratio; CAS: carotid artery stenting.

In Kaplan-Meier curves, patients with CAR value above the cut-off value had a significantly higher risk for ISR during follow-up (long-rank $p < 0.01$) (Figure 2).

DISCUSSION

In the present research, we showed that elevated preprocedural CAR levels are related to the development of ISR after CAS. To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate a significant correlation between CAR and ISR after CAS. Also, similar to published previous studies, we noted that stent diameter, residual stenosis after the index procedure, and elevated NLR were independent predictors of ISR.

ISR, which is one of the Achilles' heels of the percutaneous vascular interventions, increases the risk of long-term vascular complications even after a successful procedure. Recent studies have documented the main role of vascular inflammation in the development of ISR in patients with coronary artery disease who are treated with stenting (19,20). ISR is usually initiated by vascular injury due to balloon inflation and stent deployment (21). This vascular

injury causes the release of various substances, all of which leads to adhesion of various inflammatory cells including neutrophils, monocytes, and thrombocytes. These cells secrete various types of vasoactive, thrombogenic, and mitogen cytokines, which cause the development of vascular remodelling, neointimal proliferation and inflammation resulting in ISR. Since ISR within the carotid arteries might have a similar underlying pathophysiologic mechanism, a preprocedural evaluation of the inflammatory status may be useful to identify patients who are at risk for ISR.

Previous studies have demonstrated the relationship between systemic inflammation and ISR after CAS. In a recent study, conducted by Wasser et al., has shown that periprocedural inflammatory status during CAS may play a crucial role in the development of the carotid artery ISR (22). Another study reported that CRP levels two days after the index carotid artery intervention was associated with ISR during six months period following CAS (23). In addition to the role of elevated CRP levels, preprocedural NLR, mean platelet volume, and the neutrophil and albumin ratio was found to be associated with the occurrence of ISR following CAS (24-26). In this study, we also found that a higher ratio of CAR, a new inflammatory-based index, is a strong predictor of ISR development after CAS. The possible underlying mechanism of this relationship may be explained as follows. Firstly, serum albumin is a potential extracellular antioxidant and its reduced levels cause an increase of reactive oxygen species which lead to vascular muscle cell apoptosis, and trigger proliferation, migration and remodelling of adventitial myofibroblasts that are responsible for ISR (27,28). Secondly, preprocedural higher levels of the inflammatory substance, namely CRP, might cause an aggregated vessel response to balloon injury (29).

Accuracy and predictive value of CAR have been recently investigated in patients with cardiovascular disease. The elevated levels of CAR have found to be associated with a poor long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome (30,31). Besides that, it was reported that elevated CAR is correlated with ISR development in patients with acute coronary syndrome

(32). However, the predictive value of preprocedural CAR has not been assessed for ISR following CAS. Our study might be the first study to demonstrate a significant relationship between ISR and CAR levels. In terms of clinical applicability, our study findings may be valuable because a risk stratification system using CAR may be a more affordable method comparing to more specific but expensive biomarkers. Moreover, both CRP and albumin analysis are simple and inexpensive parameters which are widely available in the most clinical centre. Also, we considered that since statins can significantly decrease systemic inflammation, patients with elevated preprocedural CAR levels may need a more aggressive statin treatment during the follow-up period to decrease the development of ISR.

Study limitations

Our study has the following limitations. First, the study had a non-randomized retrospective design. Second, this research had a relatively small patient size even though we tried to enrol all consecutive patients. Third, we did not assess other well-known inflammatory and prognostic biomarkers like interleukins in our study. Finally, multicenter and prospective studies are needed to ascertain the definitive role of CAR for ISR following CAS.

CONCLUSION

ISR is a frustrating complication of percutaneous vascular intervention. As shown in our study, the combination of two inflammatory markers, namely CAR, can accurately predict the risk of ISR development after CAS.

REFERENCES

1. Phan TG, Beare RJ, Jolley D, et al. Carotid artery anatomy and geometry as risk factors for carotid atherosclerotic disease. *Stroke* 2012; 43: 1596–1601.
2. Chaturvedi S and Sacco RL. How recent data have impacted the treatment of internal carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1134–1143.
3. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/ AHA/ AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 2011;42:e464–e540.
4. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American

- Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
5. Cohen DJ, Stolker JM, Wang K, et al. Health-related quality of life after carotid stenting versus carotid endarterectomy: results from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1557–1565.
6. Brajesh K Lal, Kirk W Beach, Gary S Roubin et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:755–763
7. Lal BK, Hobson RW, Goldstein J et al. In-stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance. *J Vasc Surg*. 2003; 38:1162–1168
8. de Borst GJ, Ackerstaff RG, Mauser HW, et al. Operative management of carotid artery in-stent restenosis: first experiences and duplex follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 26:137–140
9. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;50:160–167
10. Yadav JS, Roubin GS, Iyer S, et al. Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation*. 1997; 95:376–381
11. Chakhtoura EY, Hobson RW 2nd, Goldstein J, et al. In-stent restenosis after carotid angioplasty-stenting: incidence and management. *J Vasc Surg*. 2001; 33:220–225
12. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:224–30.
13. Bleda S, De Haro J, Acin F, et al. Inflammatory burden predicts long-term outcomes in endovascular therapy in peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:459–466.
14. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Endovascular revascularization below the knee: 6-month results and predictive value of C-reactive protein level. *Radiology*. 2003; 227:419–425.
15. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, et al. Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013; 227:130–134.
16. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415-25.
17. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS Guidelines Collaborators. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4 Suppl):1–19.
18. Kotsugi M, Takayama K, Myouchin K, et al. Carotid Artery Stenting: Investigation of Plaque Protrusion Incidence and Prognosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 ;10:824-831.
19. Simon DI, Dhen Z, Seifert P, et al. Decreased neointimal formation in Mac-1(-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J Clin Invest*. 2000;105:293-300.
20. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1769-76.
21. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:2129-2138.
22. Wasser K, Schnaudigel S, Wohlfahrt J, et al. Inflammation and In-Stent Restenosis: The Role of Serum Markers and Stent Characteristics in Carotid Artery Stenting. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22683. doi: 10.1371/journal.pone.0022683
23. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery: association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003; 227:516-521.
24. Dai Z, Rongrong Li, Nan Zhao et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Restenosis After Angioplasty and Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis. *Angiology*. 2019;70:160-165.
25. Dai Z, Gao J, Li S, et al. Mean Platelet Volume as a Predictor for Restenosis After Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke*. 2018;49:872-876.
26. Shen H, Dai Z, Wang M, et al. Preprocedural Neutrophil to Albumin Ratio Predicts In-Stent Restenosis Following Carotid Angioplasty and Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:2442-2447.
27. Halliwell B. Albumin an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37:569-571.
28. Griending KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation* 2003;108:2034-2040.s
29. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1512–1521.
30. Çınar T, Çağdaş M, Rencüzoğulları İ, et al. Prognostic efficacy of C-reactive protein/albumin ratio in ST elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53:83-90.
31. Kalyoncuoglu M, Durmus G. Relationship between C-reactive protein-to-albumin ratio and the extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevated myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2019 Jun 21. doi: 10.1097/MCA.0000000000000768.
32. Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:269-277.

UTERİN SERÖZ KARSİNOM VE UTERİN BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM TANISI ALAN HASTALARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN VE SAĞ KALIM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison Of Clinicopathologic Characteristics And Survivals In Patients With Uterine Serous And Clear Cell Carcinoma

Zeliha FIRAT CUYLAN (0000-0003-3382-8763), Koray ASLAN (0000-0002-3432-7381), Vakkas KORKMAZ (0000-0001-8895-6864), Murat OZ (0000-0002-0629-5386), Mehmet Mutlu MEYDANLI (0000-0001-6763-9720)

ÖZET

Amaç: Uterin seröz karsinom (USK) ve uterin berrak hücreli karsinomların (UBHK) klinikopatolojik özelliklerinin ve hastaların sağ kalım sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Final patoloji raporlarına göre, USK ve UBHK tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmaktadır. Demografik, klinikopatolojik ve sağkalım verileri analiz edildi.

Bulgular: USK grubunda 69 ve UBHK grubunda 36 hasta analiz edildi. USK grubunda hastaların UBHK grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ileri evre hastalığı sahip olduğu saptandı (sırasıyla %61,1 ve %36,2, $p=0.015$). USK grubundaki hastaların UBHK grubundaki hastalar ile karşılaştırıldığında daha fazla omental metastaza (17/69 ve 2/36, $p=0,016$) ve peritoneal sitoloji pozitifliğine (25/69 ve 5/36, $p=0,016$) sahip olduğu bulundu. Tüm kohort için multivaryan analizde sadece peritoneal sitoloji pozitifliğinin azalmış hastalısız sağkalım (DFS) için bağımsız risk faktörü olduğu bulundu (HR 5,07 95% CI 2,07-12,42; $p<0,001$). Tüm kohort için, multivaryan analizde sadece peritoneal sitolojinin pozitif olması azalmış kaba sağkalım (OS) için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (HR 3,50 95% CI 1,31-9,33; $p=0,012$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda USK ve UBHK tanısı alan hastalarda sitoloji pozitifliğini hem DFS hem de OS için bağımsız prognostik faktör olarak saptadık. Ayrıca USK grubundaki hastalarda omental metastaz oranlarının yüksek olması nedeniyle omentektominin cerrahi evrelemenin bir bileşeni olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Endometriyal karsinom; Uterin berrak hücreli karsinom; Uterin seröz karsinom.

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the clinicopathological characteristics and survivals between uterine serous carcinoma (USC) and uterine clear cell carcinoma (UCCC).

Materials and Methods: The study population consists of women who were diagnosed with USC and UCCC according to the final pathology reports. Demographic, clinicopathological and survival data were collected and analyzed.

Results: A total of 69 patients with USC and 36 patients with UCCC were included in the final analysis. Patients in the USC group tend to have more advanced stage disease compared to the patients in the UCCC group and this was statistically significant between the groups (61.1% vs 36.2%, respectively; $p=0.015$). Patients with USC were more likely to have omental metastasis (17/69 vs 2/36, $p=0.016$) and positive peritoneal cytology (25/69 vs 5/36, $p=0.016$). In the multivariate analysis, only positive peritoneal cytology remained as an independent prognostic factor for decreased disease free survival (DFS) for the entire cohort (HR 5.07, 95% CI 2.07-12.42; $p<0.001$). Only positive peritoneal cytology was an independent prognostic factor for decreased overall survival (OS) for the entire cohort (HR 3.50, 95% CI 1.31-9.33; $p=0.012$) in the multivariate analysis.

Conclusion: We concluded that positive peritoneal cytology was an independent prognostic factor for both DFS and OS in patients with USC and UCCC in the current study. Because of the high rate of omental metastasis in the USC group, we also suggest performing an omentectomy as a part of the comprehensive surgical staging surgery.

Key words: Endometrial carcinoma; Uterine clear cell carcinoma; Uterine serous carcinoma

Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Zekai Tahir Burak Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye.

Zeliha FIRAT CUYLAN, Op. Dr.
Koray ASLAN, Op. Dr.
Vakkas KORKMAZ, Doç. Dr.
Murat OZ, Doç. Dr.
Mehmet Mutlu MEYDANLI, Prof. Dr.

İletişim:

Zeliha Firat Cuylan, MD
Department of Gynecologic Oncology,
Ankara City Hospital, Ankara-TURKEY
Tel: +90 5057071059
e-mail:
zelihafiratcuylan@gmail.com

Geliş tarihi/Received:23.10.2019
Kabul tarihi/Accepted: 25.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.637357

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):161-70
Bozok Med J 2020;10(1):161-70

INTRODUCTION

Uterine clear cell carcinoma (UCCC) and uterine serous carcinoma (USC) are rare histologic subtypes of endometrial carcinoma (EC) and according to Gynecologic Oncology Group 210 protocol, rates of USC and UCCC are 11.4% and 3.5%, respectively (1). However, these histological types account for up to 50% of deaths and recurrences due to endometrial cancer (2-4).

The standard surgical treatment for both histologic subtypes are similar, including total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and retroperitoneal lymphadenectomy, omentectomy or omental biopsy as well as debulking of intraperitoneal disease in advanced stages (5). The adjuvant treatment strategies are similar as well, most patients receive chemotherapy, radiation therapy or both (6). However, there is a lack of prospective data for prognostic factors and treatment and existing data is based on retrospective studies, case series or expert opinion. In fact, these two histologic subtypes are obviously distinct entities with different precursor lesions and different genetic alterations (4, 7). Additionally, they have different clinical behaviors such as USC tends to spread via intraperitoneal route similar to serous ovarian carcinoma, however UCCC presents with hematogenous or lymphatic dissemination (3, 4). In our study, we aimed to compare the clinicopathological characteristics between USC and UCCC.

MATERIALS AND METHODS

The patients with EC who underwent surgical treatment between June 2007 and December 2018 were reviewed retrospectively. The clinical and pathological information of the patients were acquired retrospectively from prospectively maintained database of our institution after receiving Institutional Review Board approval. Informed consent forms were obtained from all patients at the time of admission to the hospital.

The study population consists of women who were diagnosed with USC and UCCC according to the final pathology reports. Women who had secondary primary tumors, tumors with histologic subtype other than USC and UCCC, and incomplete medical records

were excluded from study. We also excluded women who received neoadjuvant chemotherapy.

All surgical staging procedures which include peritoneal washing, hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy were performed by gynecologic oncologists. All pathological specimens were evaluated by gynecopathologists. The histologic classification was reported in accordance with the guidelines of World Health Organization (8). Tumor stage was defined by using the FIGO 2009 staging system (9). The stage of disease for the patients who were diagnosed before 2009 was adopted to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system which was revised in 2009 (9).

Adjuvant therapy indications were determined by the multidisciplinary tumor board. After initial treatment, patients were followed-up quarterly during the first 2 years, biannually over 5 years, and annually thereafter. The survival status of the patients was determined as alive or dead at the time of the last follow-up. Disease-free survival (DFS) was defined as the interval from the time of initial surgery until the first event (recurrence or death, whichever occurs first) or the last contact. Overall survival (OS) was defined as the interval from the time of initial surgery until the date of death or the last contact. Surviving patients were censored at their last known follow-up.

Statistical analysis:

SPSS version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used to perform the statistical analyses. Continuous variables were expressed as medians and ranges, and binary variables were reported as counts and percentages. Student-t test was used to compare the means of the continuous variables with normal distribution and Mann Whitney-U test was used to compare medians of the continuous variables without normal distribution. Chi-square test was used to compare nominal and binary variables. Kaplan-Meier plots were used to generate survival curves of the patients. A long rank test was performed to compare the survival curves. Logistic regression analysis was performed to determine the possible correlations

between clinicopathological factors and survival of the patients. We included the factors with a p value less than 0.05 in to the multiple regression analysis. A p value <0.05 was considered as statically significant.

RESULTS

A total of 69 patients with USC and 36 patients with UCCC, who were diagnosed according to final pathology

reports, were included in the final analysis. Table 1 demonstrates the demographic and clinicopathologic characteristics of the study population. The median age of the patients in the USC group was 65, (range, 46-80), and 66.5 (range, 45-84) in the UCCC group. Primary tumor diameter, lymphovascular space invasion, myometrial invasion (MMI), cervical involvement, isthmus involvement, adnexal metastasis and adjuvant

Table 1. Comparison of clinicopathologic characteristics of USC and UCCC

Characteristics	USC (n=69)	UCCC (n=36)	p
Age, y (median, range)	65 (46-80)	66.5 (45-84)	0.48
Menopausal status (n, %)			
Premenopausal	2 (2.9%)	5 (13.9%)	0.032
Postmenopausal	67 (97.1%)	31 (86.1%)	
Tumor diameter, cm (median, range)	3.5 (0.1-14)	3.25 (1-13)	0.54
FIGO Stage (n, %)			
I,II	25 (36.2%)	22 (61.1%)	0.015
III,IV	44 (63.8%)	14 (38.9%)	
LVSI (n, %)			
Negative	26 (37.7%)	13 (36.1%)	0.87
Positive	43 (62.3%)	23 (63.9%)	
MMI (n, %)			
< 50%	31 (44.9%)	18 (50.0%)	0.62
≥ 50%	38 (55.1%)	18 (50.0%)	
Cervical involvement (n, %)			
Absent	47 (68.1%)	24 (66.7%)	0.88
Present	22 (31.9%)	12 (33.3%)	
Isthmus involvement (n, %)			
Absent	42 (60.9%)	20 (55.6%)	0.68
Present	27 (39.1%)	16 (44.4%)	
Adnexal metastasis (n, %)			
Absent	45 (63.4%)	26 (72.2%)	0.59
Present	26 (36.6%)	10 (27.8%)	
Omental metastasis (n, %)			
Absent	52 (75.4%)	34 (94.4%)	0.016
Present	17 (24.6%)	2 (5.6%)	
Peritoneal cytology (n, %)			
Negative	44 (63.8%)	31 (86.1%)	0.016
Positive	25 (36.2%)	5 (13.9%)	
Adjuvant treatment (n, %)			
Absent	4 (5.8%)	6 (16.7%)	0.13
Chemotherapy	29 (42.0%)	15 (41.7%)	
Radiotherapy	9 (13.0%)	1 (2.8%)	
Chemoradiotherapy	27 (39.1%)	14 (38.9%)	
Follow-up time, m (median, range)	47 (2-131)	83 (5-142)	0.006

Abbreviations: USC Uterine serous carcinoma, UCCC Uterine clear cell carcinoma, LVSI Lymphovascular space invasion, MMI Myometrial invasion, n Number, y Year, m Months

treatments were similar between the groups.

The number of postmenopausal patients in the USC group were higher compared to the UCCC group (97.1% vs 86.1%, respectively; $p=0.032$). At the time of diagnosis, patients in the USC group tend to have more advanced stage disease compared to the patients in

the UCCC group and this was statistically significant between the groups (61.1% vs 36.2%, respectively; $p=0.015$). Patients with USC were more likely to have omental metastasis (17/69 vs 2/36, $p=0.016$) and positive peritoneal cytology (25/69 vs 5/36, $p=0.016$). Systematic pelvic and para-aortic LND were performed in all patients. The median number of total LN and

Table 2. Comparison of LN characteristics of USC and UCCC

Characteristics	USC (n=69)	UCCC (n=36)	p
Number of LN removed (median, range)			
Total LN	55 (13-161)	63.5 (18-108)	0.16
Pelvic LN	36 (11-88)	40 (16-82)	0.053
Para-aortic LN	18 (3-74)	20 (2-40)	0.71
LN metastasis (n, %)			
Absence	41 (57.7%)	23 (63.1%)	0.65
Presence	28 (39.4%)	13 (36.9%)	
Pelvic LN metastasis (n, %)			
Absence	45 (65.2%)	25 (69.4%)	0.66
Presence	24 (34.8%)	11 (30.6%)	
PALN metastasis (n, %)			
Absence	48 (67.9%)	24 (66.7%)	0.76
Presence	21 (29.6%)	12 (33.3%)	
Isolated pelvic LN metastasis (n, %)	7 (10.1%)	1 (2.8%)	0.17
Isolated PALN metastasis (n, %)	4 (5.8%)	2 (5.6%)	0.96

Abbreviations: USC Uterine serous carcinoma, UCCC Uterine clear cell carcinoma, n Number, LN Lymph node, PA Paraaortic

rates of LNs metastasis were similar between the groups (Table 2).

The median follow-up time was 47 (range; 2-131) and 83 months (range; 5-142) in the USC and UCCC groups, respectively, and this was statistically significantly different between the groups ($p=0.006$). The five-year DFS rate was lower in the USC group than in the UCCC group (62.8% vs 81.1%, $p=0.016$) (Figure 1). The five-year OS rate was 70.7% in the USC group and 84.2% in the UCCC ($p=0.085$) (Figure 2).

The recurrence rate of the patients with USC was 13% and the corresponding value was 2.8% in patients with UCCC group. There were 4 loco-regional and 5 distant

recurrences among the USC group. However only one patient had loco-regional recurrence in the UCCC group. At the end of the follow-up time, there were 21 deaths in the USC group and 7 deaths in the UCCC group.

The five-year DFS and OS rates were 69.3% and 75.6% respectively for the entire cohort. The univariate analyses revealed that USC histologic type (0.017), advanced-stage disease ($p=0.02$), omental metastasis ($p=0.003$), adnexal metastasis (0.01) and positive peritoneal cytology ($p<0.001$) were significant prognostic factors for decreased DFS (Table 3).

Figure 1. Kaplan-meier plots for DFS of USC and UCCC

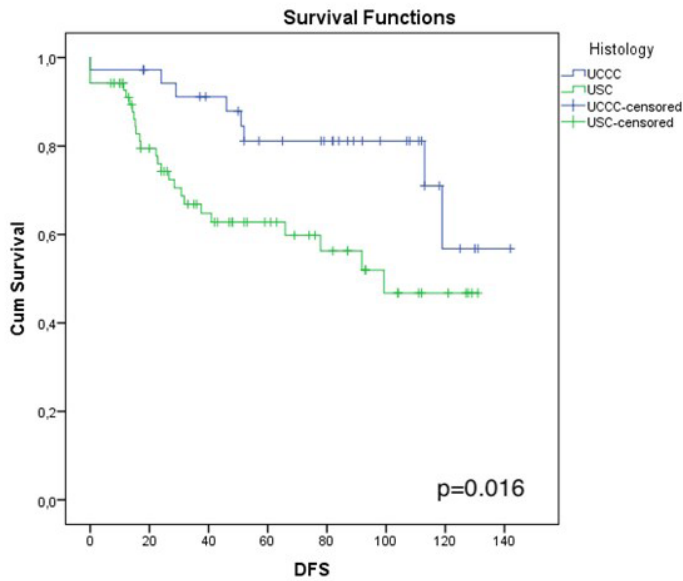
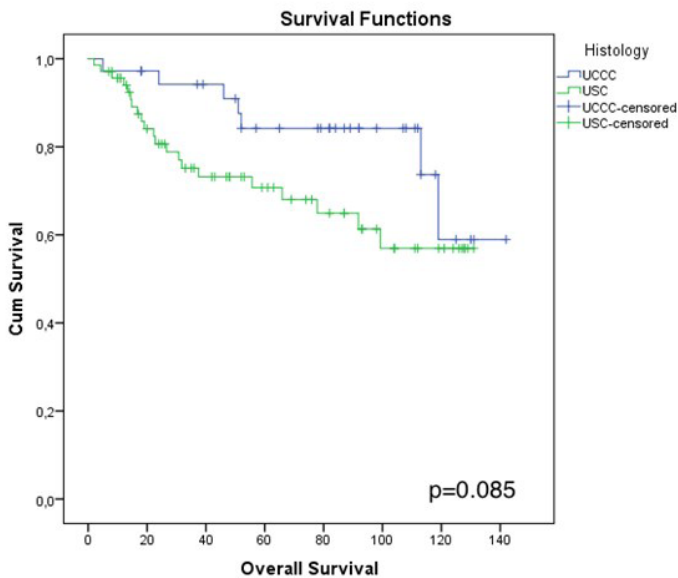


Figure 2. Kaplan-meier plots for OS of USC and UCCC



In the multivariate analysis, only positive peritoneal cytology remained as an independent prognostic factor for decreased DFS for the entire cohort (HR 5.07, 95% CI 2.07-12.42; $p < 0.001$) (Table 3). For entire cohort,

in the univariate analyses, advanced-stage disease ($p = 0.016$), omental metastasis ($p = 0.003$), adnexal metastasis ($p = 0.003$) and positive peritoneal cytology ($p < 0.001$) were associated with decreased OS in the current study (Table 4). In the multivariate analysis, only positive peritoneal cytology was an independent

Table 3. Univariate and multivariate analyses for disease free survival for the entire cohort

	Univariate analyses of DFS ^a n of events (%)	p	Multivariate Analysis of DFS ^a		
			HR	CI 95%	p
Age, y					
< 65	14/47 (63.7%)	0.63			
≥ 65	14/58 (73.0%)				
Menopause status					
Premenopausal	1/7 (80.0%)	0.39			
Postmenopausal	27/98 (68.5%)				
PTD, cm					
≤ 3.5	13/60 (74.9%)	0.06			
> 3.5	15/45 (61.8%)				
LVSI					
Negative	6/39 (82.7%)	0.12			
Positive	22/66 (60.7%)				
LN metastasis					
Absent	13/64(76.3%)	0.10			
Present	15/41 (58.4%)				
Cervical involvement					
Absent	15/71 (74.8%)	0.26			
Present	13/34 (58.1%)				
MMI					
< 50%	9/49 (79.3%)	0.11			
≥ 50%	19/56 (59.7%)				
Histologic Subtype					
UCCC	6/36 (81.1%)	0.017			
USC	22/69 (62.8%)				
Stage					
I-II	7/47 (82.4%)	0.02			
III-IV	21/58 (58.1%)				
Adnexal metastasis					
Absent	14/71 (75.6%)	0.01			
Present	14/34 (55.2%)				
Omental metastasis					
Absent	19/86 (74.3%)	0.003			
Present	9/19(43.7%)				
Peritoneal cytology					
Negative	10/75 (83.9%)	<0.001	5.07	2.07-12.42	<0.001
Positive	18/30 (33.5%)				

^a: 5- year disease free survival

Abbreviations: CI Confidence interval, HR Hazard ratio, LVSI Lymphovascular space invasion, MMI Myometrial invasion, n Number, LN Lymph node, DFS Disease free survival, y Year, USC Uterine serous carcinoma, UCCC uterine clear cell carcinoma, PTD Primer tumor diameter

Table 4. Univariate and multivariate analyses for overall survival for the entire cohort

	Univariate analyses of OS ^a n of events (%)	Multivariate Analysis of OS ^a			
		p	HR	CI 95%	p
Age, y					
< 65	10/47 (75.4%)				
≥ 65	12/58 (76.3%)	0.78			
Menopause status					
Premenopausal	0/7 (100.0%)				
Postmenopausal	22/98 (74.0%)	0.15			
PTD, cm					
≤ 3.5	10/60 (80.6%)				
> 3.5	12/45 (69.0%)	0.08			
L VSI					
Negative	5/39 (85.6%)				
Positive	17/66 (69.3%)	0.36			
LN metastasis					
Absent	11/64 (79.6%)				
Present	11/41 (69.4%)	0.48			
Cervical involvement					
Absent	13/71 (77.5%)				
Present	9/34 (71.5%)	0.98			
MMI					
< 50%	7/49 (79.3%)				
≥ 50%	15/56 (67.6%)	0.25			
Histologic Subtype					
UCCC	5/36 (84.2%)				
USC	17/69 (70.6%)	0.08			
Stage					
I-II	4/47 (85.6%)				
III-IV	18/58 (63.8%)	0.016			
Adnexal metastasis					
Absent	9/71 (83.4%)				
Present	13/34 (58%)	0.003			
Omental metastasis					
Absent	14/86 (80.7%)				
Present	8/19 (49.0%)	0.003			
Peritoneal cytology					
Negative	7/75 (88.4%)				
Positive	15/30 (44.6%)	<0.001	3.50	1.31-9.33	<0.012

^a: 5-year overall survival

Abbreviations: CI Confidence interval, HR Hazard ratio, L VSI Lymphovascular space invasion, MMI Myometrial invasion, n Number, LN Lymph node, OS Overall survival, y Year, USC Uterine serous carcinoma, UCCC uterine clear cell carcinoma, PTD Primer tumor diameter

prognostic factor for decreased OS for the entire cohort (HR 3.50, 95% CI 1.31-9.33; $p=0.012$) (Table 4).

DISCUSSION

In the present study, we concluded that patients with USC had worse 5-year DFS rates compared to patients with UCCC (62.8% vs 81.1%, $p=0.016$) even though the patients in the UCCC group had shorter follow-up time. The 5-year OS rates were similar between the groups (70.7% vs 84.2%, $p=0.085$). The difference for omental metastasis (24.6% vs 5.6%, $p=0.016$), positive peritoneal cytology (36.2% vs 13.9%, $p=0.016$) and advanced-stage disease rates (61.1% vs 36.2%, $p=0.015$) were statistically significant between the groups, respectively.

There is no consensus about performing an omentectomy during staging procedure for EC with non-endometrioid histologic type. Even though, without MMI or minimal MMI, extrauterine spread of disease is common in USC (10, 11). Chan et al. found that omental metastasis rate was 25% in the noninvasive USC in their study (10). In a multicenter retrospective study, 7 out of 33 patients (21.2%) had omental metastasis in the women with noninvasive USC and omentum was the most common metastatic site of disease in this study (11). The corresponding value for the rate of omental metastasis was 24.6% in our study. According to European Society of Gynecological Oncology guidelines for endometrial carcinoma, they recommend to perform staging omentectomy for USC but not for UCCC (level of evidence IV) (12). However, according to the National Comprehensive Cancer Network version 4.2019 performing an omental biopsy is advised in staging surgery for both USC and UCCC (13).

Gehrig et al. (14) stated that 52 patients with USC who underwent omentectomy in the staging surgery, eighteen of these patients had omental metastases. Sixteen of the 18 patients had macroscopic metastasis and the remaining two patients had microscopic omental disease. Luz et al. (15) designed a study including 106 patients with USC in 2016. In this study, 66 out of 106 patients were undergone omentum biopsy (54; 82%) or omentectomy (12; 18%) and they found that only eight women (12%) had omental

metastasis. Additionally, only two of 8 patients had micrometastasis in this study (15). Therefore, the authors concluded that omentectomy as a part of comprehensive surgical staging for UPSC may not be necessary according to these two studies (14, 15). However, this study represents that the rate of omental metastasis is consistent with the previous studies, as high as 21-25%, which suggests omentectomy or omental biopsy should be a part of the staging procedure for USC (10, 11).

Fifty-three patients with noninvasive UCCC were evaluated in a multicenter retrospective study and omental metastasis rate was found 17% (9/53) in this study (16). Five out of 9 patients had omental metastasis as the only metastatic site, and they reported that the most common metastatic site was omentum (16). They concluded that omentectomy should be a part of surgical staging in UCCC even for patients with noninvasive disease (16). On the other hand, Thomas et al. stated that 39 patients with UCCC were undergone omental biopsy, and none of them were upstaged due to this procedure (17). In our study, the omental metastasis was found in 2 out of 36 patients in the UCCC cohort and if there is no macroscopic disease in the omentum, omentectomy/ omental biopsy may be omitted for surgical staging in UCCC.

Although positive peritoneal cytology does no longer alter the disease stage according to the FIGO 2009 staging system, it is recommended to obtain peritoneal washings and get noted in the pathology report (9). Hanley et al. (18) evaluated the prognostic significance of positive peritoneal cytology in 33 patients with polyp-confined USC in their study. They found that positive peritoneal cytology rate was 24% (8/24) and it was significantly associated with disease recurrence ($p=0.0013$) (18). In a multi-institutional study, 414 patients with FIGO stage IA USC and UCCC were evaluated, and positive peritoneal cytology was found to increase the risk of distant and regional recurrence in these patients (19). In our study, patients with USC had a higher rate of positive peritoneal cytology compared to the patients with UCC (36.2% vs 13.9%, $p=0.016$, respectively). The positive peritoneal cytology was

found as an independent risk factor for both decreased DFS (HR 5.07 ,95% CI 2.07-12.42; $p<0.001$) and OS (HR 3.5,95% CI 1.31-9.33; $p=0.012$) for the entire cohort in our study.

Scarfone et al. (20) evaluated one hundred twenty-eight patients with USC or UCCC for survival outcomes. The 5-year OS rate were found 72.7% for the entire cohort; it was 70.5% and 76.7% for USC and UCCC, respectively in the current study (20). We found similar results with Scarfone et al. (20) in regards of OS and the corresponding values were 75.6%, 70.7% and 84.2% in our study, respectively. Mattes et al. (5) assessed the prognostic factors for patients with USC (685/972) or UCCC (287/972) and they demonstrated that advanced-stage disease ($p<0.001$), older age ($p<0.001$) and lymph node metastasis ($p<0.001$) were associated with decreased OS significantly. In the multivariate analysis, they were all independent prognostic factors for decreased OS (5). In this study, patients with USC had a lower 5-year OS rate compared to patients with UCCC (60% vs 67%, $p=0.09$; respectively) (5). In current study, we showed that patients with USC had worse 5-year DFS rates compared to patients with UCCC (62.8% vs 81.1%, respectively; $p=0.016$) even though patients with USC had shorter follow-up time. Additionally, there was a trend towards statistical significance in terms of 5-year OS rates between the USC and UCCC groups (70.7% vs 84.2%, $p=0.085$).

The rate of patients with FIGO stage III or IV USC was approximately 38% and the corresponding value is 16% for endometrioid type EC in the literature (21). Compared to the literature, there were more women with FIGO stage III or IV disease in USC cohort (38% vs 61.1%, respectively) in our study (21). In a retrospective cohort study by Nguyen et al., 146 patients with UCCC were evaluated and, they reported a similar rate of patients with FIGO stage III or IV disease compared to our study (36.2% vs 35%, respectively) (22). In the present study, all patients were undergone comprehensive surgical staging with adequate number of dissected lymph nodes, therefore we may have identified more patients with the advanced-stage disease. And also, FIGO stage III or IV disease rate was significantly lower among patients with UCCC compared to patients with

USC (61.1% vs 36.2%, respectively; $p=0.015$) in our study.

Retrospective design is the major limitation of the current study. Additionally, low patient number may be another limitation. However, USC and UCCC are uncommon histological subtypes of EC, and compared with the previous studies, it can be said that the number of patients is sufficient (20, 23, 24). The major strengths of our study are that all patients were undergone comprehensive surgical staging by the gynecological oncologists and that pathology specimens were evaluated by the gynecopathologists. We concluded that positive peritoneal cytology was an independent prognostic factor for both DFS and OS in patients with USC and UCCC in the current study. Therefore, after the surgical staging, the decision for adjuvant treatment is made, positive peritoneal cytology should be considered to worsen the survival of this group of patients. Because of the high rate of omental metastasis in the USC group, we suggest performing an omentectomy as a part of the comprehensive surgical staging surgery.

REFERENCES

1. Creasman WT, Ali S, Mutch DG, Zaino RJ, Powell MA, Mannel RS, et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):519-25.
2. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer.* 2006;94(5):642-6.
3. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):21-9.
4. Gadducci A, Cosio S, Spirito N, Cionini L. Clear cell carcinoma of the endometrium: a biological and clinical enigma. *Anticancer Res.* 2010;30(4):1327-34.
5. Mattes MD, Lee JC, Metzger DJ, Ashamalla H, Katsoulakis E. The incidence of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine papillary serous and clear cell carcinoma according to the SEER registry. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(1):19-24.
6. Vogel TJ, Knickerbocker A, Shah CA, Schiff MA, Isacson C, Garcia RL, et al. An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(1):25-31.
7. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67-73.

8. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
9. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
10. Chan JK, Loizzi V, Youssef M, Osann K, Rutgers J, Vasilev SA, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):181-5.
11. Boyraz G, Salman MC, Basaran D, Ozgul N, Turan T, Turkmen O, et al. Extrauterine Spread, Adjuvant Treatment, and Prognosis in Noninvasive Uterine Papillary Serous Carcinoma of the Endometrium: A Retrospective Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(1):102-8.
12. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-81.
13. [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
14. Gehrig PA, Van Le L, Fowler WC, Jr. The role of omentectomy during the surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):212-5.
15. Luz R, MacDonald N, Mould T. Omental Biopsy for Surgical Staging of Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(8):1448-54.
16. Sari ME, Meydanli MM, Turkmen O, Comert GK, Turan AT, Karalok A, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in surgically-staged non-invasive uterine clear cell carcinoma: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e49.
17. Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol.* 2008;109(3):335-9.
18. Hanley KZ, Fadare O, Fisher KE, Atkins KA, Mosunjac MB. Clinical Significance of Positive Pelvic Washings in Uterine Papillary Serous Carcinoma Confined to an Endometrial Polyp. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(3):249-55.
19. Qu XM, Velker VM, Leung E, Kwon JS, Elshaikh MA, Kong I, et al. The role of adjuvant therapy in stage IA serous and clear cell uterine cancer: A multi-institutional pooled analysis. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):283-90.
20. Scarfone G, Secomandi R, Parazzini F, Vigano R, Mangili G, Frigerio L, et al. Clear cell and papillary serous endometrial carcinomas: survival in a series of 128 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(2):351-6.
21. Moore KN, Fader AN. Uterine papillary serous carcinoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):278-91.
22. Nguyen JM, Bouchard-Fortier G, Bernardini MQ, Atenafu EG, Han G, Vicus D, et al. Uterine Clear Cell Carcinoma: Does Adjuvant Chemotherapy Improve Outcomes? *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(1):69-76.
23. Zhang M, Yang TJ, Desai NB, DeLair D, Kollmeier MA, Makker V, et al. Comparison of outcomes in early-stage uterine clear cell carcinoma and serous carcinoma. *Brachytherapy.* 2019;18(1):38-43.
24. Kim M, Kwon BS, Chang HK, Lee S, Chang SJ, Choi JY, et al. Survival outcomes of adjuvant radiotherapy and chemotherapy in women with stage I serous papillary and clear cell carcinoma of the endometrium: a Korean multicenter study. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(3):e44.

MEVSİMSEL FARKLILIKLARIN BELL'S PARALİZİSİ SIKLIĞI VE EVRESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

The Effect of Seasonal Changes on Frequency and Stage in Bell's Palsy

Akif GÜNEŞ (0000-0001-9554-8922), Elif KARALI (0000-0002-8164-4056)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Bell's paralizisi (BP) geçiren hastaların House-Brackmann Skorlama (HBS) sistemine göre hastalık evrelerini değerlendirerek mevsimler arasında her hangi bir farklılığın olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Üçüncü basamak bir hastanenin Kulak Burun Boğaz polikliniklerinde muayeneleri yapılan ve BP olduğu tespit edilen, ağustos 2015- ağustos 2019 tarihleri arasında, 20- 80 yaş aralığında 222 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. HBS sistemine göre hastalık evreleri ve mevsimsel farklılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 105' i (%47,3) kadın, 117' si (%52,7) erkek olmak üzere toplam 222 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı 39,28±19,20 olarak tespit edildi. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda %36,5 ile en fazla 3. evrenin olduğu ve %13,9 oranında ise en az evre 2 olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel analizde mevsimsel farklılıklar ile evreler arasında anlamlı bir farklılığın olduğu görülmektedir (p<0.001). Sonbahar ve kış aylarında evre 4 ve evre 5 BP daha fazla görülmektedir.

Sonuçlar: Sonuç olarak BP hastalık evresi mevsimsel farklılıklardan etkilenmektedir. Ayrıca ülkemizde bölgesel farklılıkların BP evresi üzerindeki etkinliği ile ilgili farklı bilimsel çalışmaların da yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: *Fasiyal paralizisi; Mevsimler; Bell's paralizisi*

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate whether or not seasonal changes affected disease stages evaluated with House-Brackmann scoring (HBS) system in patients undergoing Bell's palsy (BP).

Materials and Methods: Data of 222 patients, between 20-80 years of age, who were examined and diagnosed with BP between August 2015 and August 2019 at a tertiary hospital Ears, Nose and Throat outpatient clinic were retrospectively evaluated. Grading according to HBS and seasonal changes were assessed.

Results: A total of 222 patients, in which 105 were female and 117 were male, were included in the study. Mean patient age was 39.28±19.20 years. According to grading of the patients, most patients were Grade III (36.5%), while Grade II was least common (13.9%). According to statistical analysis, there was a significant difference between the grades based on seasonal changes. Grade IV and grade V were dominant in autumn and winter months.

Conclusion: BP grading of disease is affected by seasonal changes. In addition, we think that different scientific studies about the effect of regional differences on BP stage in our country will contribute to the literature.

Keywords: *Facial paralysis; Seasons; Bell's palsy*

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
Anabilim Dalı

Akif GÜNEŞ, Dr. Öğr. Üyesi
Elif KARALI, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Akif GÜNEŞ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim
Dalı, Bolu
Tel: +90 506 253 49 48
e-mail:
akif_gunes@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:02.09.2019
Kabul tarihi/Accepted: 14.01.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.614380

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):171-75
Bozok Med J 2020;10(1):171-75

GİRİŞ

İdiopatik periferik fasiyal sinir felci ya da Bell's palsi (BP) fasiyal sinir felcinin en sık nedenidir (1). Uzun yıllar süren araştırmalara rağmen, BP'nin kesin etiyojisi belirsizliğini korumaktadır. Olası patofizyolojik mekanizmalar değerlendirildiğinde en sık nedenler arasında viral enfeksiyonlar ve özellikle akut herpes simpleks virüs tip-1 (HSV 1) enfeksiyonu veya reaktivasyonu gösterilmektedir (2-6).

BP'nin patofizyolojisinde en büyük yere sahip olan viral enfeksiyon teorisi, meteorolojik faktörlerin viral aktivasyon üzerindeki etkisi ile desteklenmektedir. İklim koşullarının HSV-1 aktivasyonunu kolaylaştırdığı ve insan dokularını HSV-1 reaktivasyonuna karşı daha savunmasız hale getirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7). Bell paralizisini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; olumsuz hava koşullarının BP oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). BP'nin ılık sıcaklıkta veya yaz aylarında daha az görüldüğü kabul edilirken, soğuk ve kurak havalarda veya kışın oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Ancak BP görülme sıklığı ile mevsimsel değişimleri inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen sonuçlar tartışmalıdır (7,9,10).

BP hastalarında hastalık şiddeti ve progresyonun değerlendirilmesinde House-Brackmann Skorlaması (HBS) kullanılmaktadır (11).

Viral reaktivasyonun iklim koşullarından etkilendiği ve soğuk havalarda daha fazla olduğu göz önünde bulundurularak, hastalık evresinin de viral reaktivasyondaki artışa paralel olarak arttığını düşünüyoruz. Literatüre bakıldığında mevsimsel farklılıkların hastalık evresi ile ilişkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle yaptığımız bu çalışmada hastaların HBS sistemine göre evrelerini değerlendirerek, mevsimler arasında her hangi bir farklılığın olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi klinik araştırmalar yerel etik kurulundan gerekli izinler alındı (Tarih: 11.04.2019, Karar No: 2019/112). Ağustos 2015- Ağustos 2019 tarihleri arasında, üçüncü basamak bir hastanenin Kulak

Burun Boğaz polikliniklerinde muayeneleri yapılan ve BP olduğu tespit edilen, 20- 80 yaş aralığındaki 400 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan hastanemize başvuru zamanı fasiyal paralizi başlangıcından itibaren ilk 24 saat olan ve tedaviye hemen başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroit fonksiyon bozukluğu, kollajen doku bozuklukları ve diğer ek sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar değerlendirildiğinde BP haricindeki periferik fasiyal paralizi olduğu tespit edilen ve santral fasiyal paralizi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca temporal kemik manyetik rezonans inceleme (MRG) görüntülemesinde herhangi bir patoloji saptanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Standardizasyon amacıyla sadece sistemik kortikosteroid ve antiviral tedavi başlanan hastalar değerlendirmeye alındı. Ek tedavi uygulanan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uymayan 178 hasta çalışma dışı bırakılarak toplam 222 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 222 hastada fasiyal paraliziye yönelik herhangi bir etyolojik faktör tespit edilemediği için BP olarak kabul edildi. Hastaların yaşları, HBS sistemine göre hastalık evreleri ve mevsimsel farklılıkları değerlendirildi. Hastaların ayrıntılı olarak hangi mevsimde fasiyal paralizi geçirdikleri ilkbahar "1 Mart - 31 Mayıs", yaz "1 Haziran - 31 Ağustos", sonbahar "1 Eylül - 30 Kasım" ve kış "1 Aralık - 28/29 Şubat" ve tedavi sonrası birinci ayda tam iyileşmenin olup olmadığı retrospektif olarak değerlendirildi. HBS sistemine göre evre 1 tam iyileşme olarak değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analiz için sayısal değişkenlerde ortalama standart sapma, kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Analizler, SPSS v.21 kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza 105' i (%47,3) kadın, 117' si (%52,7) erkek olmak üzere toplam 222 hasta dâhil edildi. Hastaların ortalama yaşı $39,28 \pm 19,20$ olarak tespit edildi. Hastalık evreleri değerlendirildiğinde HBS sistemine göre; 31 (%13,9) hasta evre 2, 81 (%36,5) hasta evre 3, 70 (%31,5) hasta evre 4 ve 40 (%18,1) hasta ise evre 5

olarak değerlendirildi. Evrelere bakıldığında %36,5 ile en fazla üçüncü evrenin olduğu ve %13,9 oranında ise en az ikinci evrenin olduğu görülmektedir. Mevsimsel dağılıma bakıldığında ise ilkbahar mevsiminde 53 (%23,9) hastanın, yaz mevsiminde 37 (%16.7) hastanın, sonbahar mevsiminde 53 (%23.9) hastanın ve kış mevsiminde 79 (%35.5) hastanın BP geçirdiği belirlenmiştir (Tablo 1). Ayrıca hastaların tedavi sonrası ortalama 1. aydaki tam iyileşme oranları da tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların hastalık evresi ve mevsimsel farklılıkların analizi

		Tedavi öncesi/ ilk başvuru zamanı (N)	Tam iyileşme (N)**
HBS* evresi	2	31 (%13.9)	31 (%100)
	3	81 (%36.5)	79 (%97.5)
	4	70 (%31.5)	41 (%58.6)
	5	40 (%18.1)	24 (%60)
Mevsim	İlkbahar	53 (%23.9)	48 (%90.6)
	Yaz	37(%16.7)	33 (89.2)
	Sonbahar	53(%23.9)	39 (%73.6)
	Kış	79(%35,5)	54(%68.4)

* HBS: House-Brackmann Skorlaması
**1. ay kontrolde tam iyileşme oranları

Yapılan istatistiksel analizde ayrıca mevsimsel farklılıklar ile hastalık evresi arasında da anlamlı bir farklılığın olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

İlkbahar aylarında en fazla evre 3, ve yaz aylarında ise evre 2 en fazla görülmektedir. Sonbahar ve kış aylarında ise evre 4 ve evre 5 daha fazla görülmektedir (Tablo 2). Ayrıca tedavi sonrası 1. ayda yapılan kontrollerde de anlamlı farklılıkların olduğu görüldü ($p<0.001$). Evre 4 ve 5 olan hastalarda, sonbahar ve kış aylarında iyileşme oranlarının daha az olduğu tespit edildi. Evre 2 hastalarda her mevsimde tam iyileşmenin olduğu görülmektedir. Ayrıca Evre 3 olan hastalarda da her mevsimde en az %95 ve üzerinde tam iyileşmenin olduğu görülmektedir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışma mevsimsel farklılıklarının HBS sistemine göre BP evresi ile ilişkisinin ortaya koyulması amacıyla yapıldı. Hava koşullarının BP başlangıcı ve BP oluşum paterni üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,12). BP nedenleri incelendiğinde viral reaktivasyon teorisi göze çarpmaktadır (13,14). Viral reaktivasyonun hava soğukluğundan da etkilenebileceği bilinmektedir (8). Genellikle soğuk ve kurak havalarda veya kış mevsiminde BP oluşumunun arttığı düşünülmektedir (7,15). Aksine soğuk havaya maruz kalmanın fasiyal fonksiyonlarda herhangi bir etkilenmeye yol açmayacağını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (16). Yapılan bir çalışmada BP görülme sıklığının ilkbahar aylarında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (8). Yapmış olduğumuz bu çalışmada ise kış aylarında daha fazla olmak üzere, ilkbahar ve sonbahar mevsiminde eşit oranda görülebileceğini tespit ettik.

Tablo 2. Hastalık evresinin mevsimsel farklılıklar açısından analizi.

	Mevsim	Hastalık Evresi				p
		2	3	4	5	
Tedavi öncesi/ilk başvuru zamanı (N)	İlkbahar	9 (% 29)	31 (%38.3)	9 (%12.9)	4 (%10)	<0.001
	Yaz	7 (%22.6)	17 (%20.9)	5 (%7.1)	8 (%20)	
	Sonbahar	6 (% 19.4)	13 (%16.1)	20 (%28.6)	14 (%35)	
	Kış	9 (%29)	20 (%24.7)	36 (%51.4)	14 (%35)	
Tam iyileşme oranları (N)*	İlkbahar	9 (%100)	30 (%96.8)	6 (%66.7)	3 (%75)	<0.001
	Yaz	7 (%100)	17 (%100)	3 (%60)	6 (%75)	
	Sonbahar	6 (%100)	13 (%100)	11 (%55)	9 (%64.3)	
	Kış	9 (%100)	19 (%95)	21(%58.3)	6 (%42.9)	

*1. ay kontrolde tam iyileşme oranları

Yapılan farklı bir çalışmada subtropikal bir bölgede BP görülme sıklığı ve mevsimsel farklılıkların hastalık evresi üzerindeki etkinliği karşılaştırılmış ve soğuk aylarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (17).

BP fizyopatolojisindeki viral hipotezi destekler nitelikte yapılan bir çalışmada, HSV-1 reaktivasyonunun hastalık evresi arttıkça doğru orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada HSV-1 reaktivasyon oranlarının evre 3 olan hastalarda %10 iken, hastalık evresi arttıkça orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada evre 5 hastalarda reaktivasyon oranı %26 ve evre 6 hastalarda ise %45 olarak tespit edilmiştir (18). Viral teoriler düşünüldüğünde, çalışmamızın sonuçlarına göre ilkbahar ve kış aylarında daha sık BP görülmesi, viral reaktivasyonun bu mevsimlerde daha fazla olmasına bağlanabilir. Ayrıca viral reaktivasyondaki artışların da çalışmamızdaki sonbahar ve kış aylarındaki evre 4 ve 5' in daha sık görülüyor olmasını açıklamaktadır.

Diğer bir konu ise mevsimsel farklılıkların prognoz üzerindeki etkinliğidir. Literatürde BP hastalarının prognozları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, mevsimsel faktörlerin prognoz üzerindeki etkinliği ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır (6,8,10). Biz yaptığımız bu çalışmada, sonbahar ve kış aylarında evre 4 ve 5 olan hastalarda iyileşme oranlarının daha az olduğunu tespit ettik. İleri evre hastalarda, sonbahar ve kış aylarındaki iyileşme oranlarının düşük olması viral reaktivasyonun bu mevsimlerde daha fazla olmasına bağlanabilir. Ancak fasiyal paralizi hastalarında, iyileşme üzerinde birçok faktörün etkin olduğu düşünüldüğünde, daha geniş seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki kış aylarındaki hasta sayısındaki artış, zaten literatür ile uyumlu şekilde yüksektir. Bu yüksek bulgular viral reaktivasyon teorisini destekler niteliktedir. Mevsimsel farklılıkların BP sıklığı üzerindeki etkisini gösteren çalışmaların çok fazla olmasına rağmen, hastalık evresi ile ilişkisini gösteren çalışmaların olmaması çalışmamız açısından önemli bir bulgudur.

Bu çalışmada yaş gruplarına göre mevsimsel farklılıkların hastalık evresi üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmadı. Meteorolojik

verilerin ayrıntılı değerlendirilmesi ve hastalık evresi ile ilişkisi de çalışmamızda değerlendirilmedi. Bu durum çalışmamızın limitasyonunu oluşturmaktadır. Ayrıca biz yaptığımız bu çalışmaya sadece tedavi sonrası 1. ayda yapılan kontrol muayene sonuçlarını dahil ettik. Daha uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak BP hastalık evresi mevsim değişikliklerinden etkilenmektedir. Mevsimsel değişimlerin hastalık prognozu üzerinde de etkili olabileceğini düşünüyoruz. Ancak prognoz üzerindeki etkinliğini destekleyecek daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ülkemizde bölgesel farklılıkların BP evresi üzerindeki etkinliği ile ilgili farklı bilimsel çalışmaların da yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Finsterer J. Management of peripheral facial nerve palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(7):743-52.
2. McCaul JA, Cascarini L, Godden D, Coombes D, Brennan PA, Kerawala CJ. Evidence based management of Bell's palsy. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(5):387-91.
3. Linder T, Bossart W, Bodmer D: Bell's palsy and herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol.* 2005; 26(1): 109–113.
4. Morris AM, Deeks SL, Hill MD, Midroni G, Goldstein WC, Mazzulli T, et al. Annualized incidence and spectrum of illness from an outbreak investigation of Bell's palsy. *Neuroepidemiology.* 2002; 21(5): 255–261.
5. Shmorgun D, Chan WS, Ray JG. Association between Bell's palsy in pregnancy and pre-eclampsia. *QJM.* 2002; 95(6): 359–362.
6. Danielides V, Patrikakos G, Nousia C-S, Bartzokas A, Milionis HJ, Lolis C, et al. Weather conditions and Bell's palsy: five-year study and review of the literature. *BMC Neurol.* 2001;1(1):7.
7. Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US armed forces, October 1997 to September 1999. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(1): 32–39.
8. Jeon E-J, Park YS, Kim D-H, Nam IC, Park S-Y, Noh H, et al. Effects of meteorological factors on the onset of Bell's palsy. *Auris Nasus Larynx.* 2013;40(4):361-5.
9. Spengos K, Sameli S, Stouraitis G, Koliass A, Koulouri O, Kokkinos Z, et al. Seasonal variation of Bell's palsy in Athens, Greece—a hospital-based retrospective evaluation over fifteen years. *Eur Neurol.* 2006;55(2):84-8.
10. Franzke P, Bitsch A, Walther M, Schiffner R, Rupprecht S, Rasche M, et al. Weather, Weather Changes and the Risk of Bell's Palsy: A Multicenter Case-Crossover Study. *Neuroepidemiology.* 2018;51(3-4):207-15.
11. Kang TS, Vrabec JT, Giddings N, Terris DJ. Facial nerve grading systems (1985–2002): beyond the House-Brackmann scale. *Otol*

Neurotol. 2002;23(5):767-71.

12. Kokotis P, Katsavos S. Effects of wind chill factor, temperature and other meteorological parameters on the incidence of Bell's palsy: results based on a retrospective, 7-year long, Greek population study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(1):44-9.
13. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(7):4-30.
14. Schulz P, Arbusow V, Strupp M, Dieterich M, Rauch E, Brandt T. Highly variable distribution of HSV-1-specific DNA in human geniculate, vestibular and spiral ganglia. *Neurosci Lett*. 1998;252(2):139-42.
15. De Diego J, Prim M, Madero R, Marcos S, Gavilan J. Effect of atmospheric factors on the incidence of Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259(1):53-5.
16. Glass GE, Tzafetta K. Bell's palsy: a summary of current evidence and referral algorithm. *Fam Pract*. 2014;31(6):631-42.
17. Hsieh R-L, Wang L-Y, Lee W-C. Correlation between the incidence and severity of Bell's palsy and seasonal variations in Taiwan. *Int J Neurosci*. 2013;123(7):459-64.
18. Chen Y, Xiao Y, Lin Z, Xiao X, He C, Bihl JC, et al. The role of circulating platelets microparticles and platelet parameters in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2313-20.

BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 65 YAŞ VE ÜZERİ ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENDOSKOPIK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation Of Lower Gastrointestinal System Endoscopic Findings Aged 65 Years And Over In A Training And Research Hospital

Nursel ÜSTÜNDAĞ ÖCAL¹(0000-0002-4951-0613), Sevda YAMAN²(0000-0002-2140-0121),
Serdar YANIK³(0000-0001-9957-5397)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, bir eğitim araştırma hastanesinde 65 yaş ve üzeri alt gastrointestinal sistem endoskopik bulgularının retrospektif olarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı nitelikte olan çalışmada; Ocak 2015 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak bir merkezin gastroenteroloji, iç hastalıkları ve genel cerrahi bilim dallarına başvuran ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan bireylerin (155 hasta) patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 155 olgunun 56'sını (%36.53) kadınlar, 99'unu (%63.87) erkekler oluşturmakta idi. Patoloji spesimenleri incelendiğinde en sık olarak 82 (%52.90) olguda adenoma rastlanırken; , en düşük olarak ise 9 (%5.80) olguda kolit tespit edildi.

Sonuçlar: Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfus sıklığı artmaktadır. Artan yaşlı popülasyonda ileri yaşla birlikte kolorektal kanser görülme sıklığı da artmaktadır. Yaşlı popülasyonda kolorektal kanser taramalarının düzenli bir şekilde yapılması ve bireylere bu konuda farkındalığı artırıcı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı; Kolorektal kanser; Kolonoskopi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the endoscopic findings of lower gastrointestinal system aged 65 years and older in a training and research hospital retrospectively.

Materials and Methods: In this cross-sectional descriptive study; The pathology results of lower gastrointestinal endoscopy (155 patients) who were admitted to the departments of gastroenterology, internal medicine and general surgery between January 2015 and May 2018 were reviewed retrospectively.

Results: Of 155 patients included in the study, 56 (36.53%) were female and 99 (63.87%) were male. When the pathology specimens were examined, the most common adenoma was found in 82 (52.90%) cases. Colitis was found in 9 (5.80%) cases.

Conclusions: The prevalence of elderly population is increasing in our country as in the whole world. The incidence of colorectal cancer increases with increasing age in the elderly population. Colorectal cancer screenings should be done regularly in elderly population and awareness raising studies will be useful for individuals.

Keywords: Elderly; Colorectal cancer; Colonoscopy

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yozgat/Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi, Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu, Yozgat/Türkiye

³Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Alanya Antalya/Türkiye

Nursel ÜSTÜNDAĞ ÖCAL, Dr. Öğr. Üyesi
Sevda YAMAN, Dr. Öğr. Üyesi
Serdar YANIK, Uzm. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Nursel ÜSTÜNDAĞ ÖCAL,
Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yozgat/
Türkiye

Tel: 0354 242 10 34/05535495138

e-mail:

nursel.ustundag@yobu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 13.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.646477

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):176-79
Bozok Med J 2020;10(1):176-79

GİRİŞ

Kanser kelime anlamı olarak anormal hücre çoğalması olarak bilinmekte olup, ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kolorektal kanserler gastrointestinal sistem kanserleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü - Kanser Ülke Profilleri (World Health Organization - Cancer Country Profiles) 2014 raporuna göre kolorektal kanser insidansı erkeklerde akciğer, prostat, mesane kanserinden sonra 4. sırada, kadınlarda ise meme ve tiroid kanserinden sonra 3. sırada yer almaktadır (2).

Globocan 2012 verilerine göre dünya genelinde 8.2 milyon kişide kanser sebebiyle ölüm meydana gelmiştir. Az gelişmiş ülkelerde %65 oranında (5,3 milyon) kanser sebebiyle ölüm görülmüştür (3). Kansere bağlı ölümler, dünya genelindeki tüm ölümlerin en önemli ikinci nedenidir ve 2015 yılında bu rakam 8,8 milyona çıkmıştır (4). Ülkemizde de benzer şekilde dolaşım sistemi hastalıklardan (%39.7) sonra en sık görülen ikinci ölüm sebebi % 19.6 oranı ile kanserlerdir. 65 yaş ve üzeri ölümlerde kanser oranı %16 ile ikinci sıradadır. Bu kanserler arasında tüm popülasyonda kolon kanseri nedeniyle ölüm yüzdesi 2016 ve 2017 yıllarında sırasıyla %7.3 ve %7.6 dır (5). Yapılmış çalışmalarda kolorektal kansere bağlı ölümlerin kadın ve erkek cinsiyette yakın oranlarda olduğu görülmektedir (6-8). Yine Globocan 2012 verilerine göre erkek cinsiyette tüm yaşlarda meydana gelen toplam 58715 kanser ölümünün 4128 ini (%7.0) kolorektal kanser oluşturmaktadır. Kadın cinsiyette 33111 kansere bağlı gerçekleşen ölümün 3030 unu (%9.2) kolorektal kanser oluşturmaktadır (6). Dünya genelinde 14.1 milyon yeni kanser vakası olup, az gelişmiş ülkelerde %57 (8 milyon) yeni kanser vakası görülmektedir (3). 2007 yılında U.S. de yapılan araştırmaya göre tüm kanserler içerisinde kolorektal kanser yeni vaka sayısı %10.9 olarak bulunmuştur (8). Dünyada ve Türkiye’de kolorektal kanserler 40 yaşından önce nadir görülmekle birlikte 7-8. dekatta pik yapmaktadır (7,8).

Her ne kadar invazif bir işlem gibi görünse de; son 20 yıldır gastrointestinal endoskopide büyük gelişmeler yaşanmış ve kolonoskopi kalın barsak hastalıklarının tedavisinde ve kolon kanserinin taramasında en sık uygulanan prosedür haline gelmiştir. Lezyonun

görüntülenmesinde ve aynı zamanda biyopsi alabilme açısından endoskopik inceleme en iyi tanısal yöntem olup kolorektal patolojileri saptamada altın standart yöntemdir. (9-11). Bu çalışmada geriatrik popülasyonda alt gastrointestinal sistem biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Kesitsel tanımlayıcı nitelikte olan çalışma, İç Anadolu Bölgesindeki Bir Üniversitesi Hastanesinin Tıp Fakültesi Gastroenteroloji, İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi bilim dallarına 01.01.2015 ile 02.05.2018 tarihleri arasında başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Alt gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan hastaların tamamının (155 hasta) patoloji sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve histopatolojik tanıları değerlendirildi. Araştırmanın yürütülmesi için gerekli etik kurul izni alındı (Karar No: 2017-KAEK-189_2018.07.11_02, Toplantı Tarihi: 11.07.2018). Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (versiyon 18) programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 65-86 yaş aralığında, yaş ortalaması 71,99±5,78yıl olan toplam 155 olgu dahil edildi. Olguların 56’sını (%36.53) kadınlar, 99’unu (%63.87) erkekler oluşturmaktadı. Hastaların biyopsi sonucuna göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmektedir. En sık 82 (%52.90) olguda adenomlar, en düşük 9 (%5.80) olguda kolit tespit edildi. Adenomlar incelendiğinde 82 olgunun 53’ünde tübüler adenom, 29’unda tübülovilloz adenom mevcuttu.

Tablo1. Endoskopik biyopsi sonuçları

Biopsi Sonuçları	n	%
Kolit	9	5,81
Hiperplastik Polip	30	19,35
Tübüler Adenom	53	34,19
Tübülovilloz Adenom	29	18,71
Adenokarsinom	34	21,94
Toplam	155	100,00

Endoskopik biyopsi sonuçlarının cinsiyet ve yaş ortalamasına göre dağılımı Tablo 2’de verilmektedir. Kolorektal kanser saptanan 34 bireyin yaş ortalaması 73,44±5,14yıl iken; erkek cinsiyette ortalama 73,26±5,41yıl, kadın cinsiyette ise 74,00±4,44yıl idi.

Endoskopik biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo 3’de verilmektedir. Adenomlar %56.9 oranla en sık 65-69 yaş aralığında, adenokarsinom ise %58.3 oranla 75-79 yaş aralığında saptandı.

Tablo 2. Hastaların biyopsi sonuçlarına göre cinsiyet ve yaş ortalaması dağılımı

Biyopsi Sonuçları	Kadın		Erkek		Yaş Ort.	Kadın Yaş Ort.	Erkek Yaş Ort.
	n	%	n	%			
Kolit	4	44,44	5	55,56	71,78± 8,06	74,50±6,56	69,60±9,18
Hiperplastik Polip	16	53,33	14	46,67	71,43±5,60	70,25±4,23	72,78±6,75
Tubuler Adenom	17	32,08	36	67,92	71,89±5,70	73,11±5,76	71,30±5,66
Tübülovilloz Adenom	11	37,93	18	62,07	71,10±6,15	71,63±5,95	70,77±6,42
Adenokarsinom	8	23,53	26	76,47	73,44±5,14	74,00±4,44	73,26±5,41
Genel	56	36,13	99	63,87	71,99±5,78	72,23±5,23	71,84±6,06

Tablo 3. Hastaların biyopsi sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Endoskopik Biyopsi Raporları											
	Tübüler Adenom		Hiperplastik Polip		Adenokarsinom		Kolit		Tübülovilloz Adenom		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
65-69	22	33,8	15	23,1	8	12,3	5	7,7	15	23,1	65	100
70-74	19	43,2	7	15,9	9	20,5	2	4,5	7	15,9	44	100
75-79	4	16,7	4	16,7	14	58,3	0	0,0	2	8,3	24	100
80-84	6	33,3	4	22,2	2	11,1	1	5,6	5	27,8	18	100
85-90	2	50,0	0	0,0	1	25,0	1	25,0	0	0,0	4	100

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler morbidite ve mortalite açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden (sırasıyla %52.5-%32.9) sonra % 22.8 ile üçüncü sırada, kadınlarda ise meme ve tiroit kanserinden (sırasıyla %43.0-%20.7) sonra üçüncü en sık görülen kanser yerleşim bölgesidir (7). Çalışmamızda 155 olgunun 34’ü adenokarsinom olup; 26’sı (%76,47) erkek, 8’i (%23,53) kadın cinsiyette saptandı. Bozkurt ve ark.’nın çalışmasında erkek cinsiyette %12, kadın cinsiyette ise %7,77 oranında kanser saptanmıştır

(12). Anuk ve ark. tarafından 830 olgunun irdelendiği bir çalışmada ise; malignite tespit edilen olgu sayısı 140 (%16.9) olup, 140 olgunun 76’sını erkekler (%54.2), 64’ünü kadınlar (%45.7) oluşturmaktadır (13). Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2014 raporunda 50-69 yaş grubundaki erkek cinsiyette kolorektal kanser görülme oranı kadın cinsiyete göre daha fazla bulunmuştur. Sırasıyla erkeklerde %9.2 ve kadınlarda ise % 8.6 dır (7). Çalışmamızda erkek cinsiyette daha fazla adenokarsinom görüldüğü saptanmış olup literatür ile uyumludur.

İlerleyen yaş kolorektal kanser gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Romero ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada kolorektal kanseri tanısı alan hastaların %90'ını 50 yaş üzerinde olup ortanca yaş 64 olarak saptanmıştır (14). Shaib ve ark. yaptığı çalışmada her iki cinsiyet için ortalama yaş 60 olarak bulunmuştur (15). Yanık ve ark. yaptığı çalışmada ise her iki cinsiyet için ortalama yaş $71,37 \pm 5,82$ yıl olarak bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş $73,44 \pm 5,14$ yıl saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Kirchgatterer ve ark. tarafından yapılan 80 yaş üzerindeki 951 kişiye alt gis endoskopi değerlendirmesinde; en sık %42 oranı ile divertiküler hastalık, ikinci sırada da %27 ile polip saptanmıştır (17). Bu çalışmada ise 80-84 yaş grubundaki hastaların % 61.1 inde adenomatözler , ikinci sırada ise %22.2 oranında hiperplastik polip saptanmıştır. 85-90 yaş aralığındaki hastaların ise %50 sinde adenomatöz saptanmıştır.

SONUÇ

Tüm dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus popülasyonu artmaktadır. Artan yaşlı popülasyonda ileri yaşla birlikte kolorektal kanser görülme sıklığı da artmaktadır. Yaşlı popülasyonda kolorektal kanser taramalarının düzenli bir şekilde yapılması ve bireylere bu konuda farkındalığı arttırıcı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. TÜİK. "Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014". Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27620> Erişim Tarihi: 08.06.2018.
2. GLOBOCAN 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx Erişim Tarihi: 07.06.2018)
3. Borig CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin 1993; 43: 7-26.
4. WHO Cancer Country Profiles 2014 http://www.who.int/cancer/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi:08.06.2018)
5. WHO <http://www.who.int/cancer/en/> (Erişim Tarihi: 07.06.2018)
6. GLOBOCAN 2012 (http://globocan.iarc.fr/old/pie_pop.asp?selection=201792&title=Turkey&sex=1&type=1&>window=1&join=1&submit=%C2%A0Execute Erişim Tarihi 07.06.2018)
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Kanser Daire Başkanlığı. Kanser Taramaları. (<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik> Erişim Tarihi:25.06.2018)
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistic, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
9. Gürsoy Ş, Özlem E R, Canöz Ö, Güven M, Başkol M, Güven K,

- Yücesoy M. (2003). Kayseri ve Yöresinde Kolon Kanserlerinin Özellikleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2(2).
10. Kuipers EJ, Grady WM, Liebermand D, Seufferlein T, Sung JJ., Boelens PG., Velde CJH, Watanabe T. Colorectal Cancer, Published in final edited form as: Nat Rev Dis Primers. ; 1: 15065. doi:10.1038/nrdp.2015.65.
11. Karahasanoğlu T, Kolorektal Kanseler: Tanı ve Cerrahi Tedavi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 271-279
12. Bozkurt K, Sert Bektaş S, & Doğru N. (2011). Şırnak İlinin Kanser İstatistikleri. Turkish Journal of Pathology, 27(3).
13. Anuk T, Kahramanca Ş, Yıldırım AC, Yağmurdu MC. (2018). Kolorektal hastalıklarda şikayet özellikleri. Kocaeli Tıp Dergisi, 7(1), 14-17.
14. Romero JJG, Trevino AIV, Flores EHC, Mera BB, Enriquez MH, Ruiz KU, Villalva JCC, Mata AGE, Rodriguez CA, Pena GA. Colorectal Cancer: A Review International Journal of Research in Medical Sciences Granados-Romero JJ et al. Int J Res Med Sci. 2017 Nov;5(11):4667-4676.
15. Shaib YH, Rabaa E, Qaseem T (2002). The site distribution and characteristics of colorectal adenomas in Hispanics: a comparative study. The American journal of gastroenterology, 97(8), 2100.
16. Yanık S, Özdemir ZT, Akkoca AN, Akın Ç, Yılmaz, E E, Sayar S, Vehid, S. (2015). Geriatrik Yaş Grubunda Alt Gastrointestinal Sistem Biopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Bozok Tıp Dergisi, 5(3), 37-41.
17. Kirchgatterer A, Hubner D, Aschl G, Hinterreiter M, Stadler B, Knoflach P. Colonoscopy and sigmoidoscopy in patients aged eighty years or older. Z Gastroenterol 2002;40(12):951-6. (PMID:12518261).

YOZGAT ŞEHİR HASTANESİNDE SON 5 YILDA UYGULANAN KOLESİSTEKTOMİ SPESİMENLERİNİN MORFOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation Of Morphological And Histopathological Features Of Cholecystectomy Specimens Performed In Yozgat City Hospital For The Past 5 Years

Serdar KIRMIZI (0000-0001-9385-1450)

ÖZET

Amaç: Kolesistektomi ikinci basamak devlet hastaneleri Genel Cerrahi servislerinde en sık uygulanan ameliyatların başında gelmektedir. Kolesistektomi spesimenlerinin histopatolojik değerlendirilmesi literatürde yaygın olarak ele alınmıştır. Ancak morfolojik değerlendirme oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma ile semptomatik benign hastalıklar nedeniyle kolesistektomi yapılan hastaların kolesistektomi spesimenlerinin mikroskopik ve makroskopik özelliklerinin yanı sıra morfolojik özelliklerinin de değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yozgat Şehir Hastanesinde Ocak 2014 ve Mart 2019 tarihleri arasında Genel Cerrahi Servisinde gerçekleştirilen toplam 961 kolesistektomi spesimeni geriye dönük incelendi. Çalışma hastane elektronik verilerinden hasta bilgilerine ulaşılarak geriye dönük gerçekleştirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, uygulanan ameliyatın şekli, histopatolojik tanı, safra taşının olup olmadığı, kolesistektomi spesimeninin uzunluğu, genişliği ve en kalın duvar ölçüleri değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Toplam 961 hastanın 734'ü (%76,4) kadın, 227'si (%23,6) erkeklerden oluşmaktaydı. Ameliyatlara 900 tanesi laparoskopik olarak (%93,7) gerçekleştirildi. Safra kesesi genişliği açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,23$), safra kesesi uzunluğu ($p=0,04$), safra kesesi duvar kalınlığının ($p=0,001$) erkeklerde fazla olduğu saptandı. Kronik kolesistit kadınlarda, subakut ve akut kolesistit erkeklerde daha sık görüldü ($p=0,001$). Kolelitiazis ve kolesterol oranlarına cinsiyetin etkisi saptanmadı ($p=0,63$). Spesimenlerin % 14,4'de makroskopik bulgular hakkında raporlama yoktu. Toplam üç spesimende malignite ve üç spesimende neoplastik polip saptandı.

Sonuç: İnsidental safra kesesi karsinomu ikinci basamak hastanelerde daha sık karşılaşılmaktadır. Bu yüzden bu tür hastanelerde rutin olarak kolesistektomi spesimenleri histopatolojik değerlendirmeye gönderilmelidir. Gönderilen spesimenlerinde daha sağlıklı mikroskopik, makroskopik ve morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi için standardize edilmiş patoloji raporlamasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Kolesistektomi; İnsidental kanser; Histopatoloji inceleme; Safra kesesi morfolojisi.*

ABSTRACT

Aim: The cholecystectomy is one of the most common operations performed in the general surgery department of secondary level hospitals. Histopathological evaluation of cholecystectomy specimens has been widely discussed in the literature. However, morphological evaluation is very limited. The aim of this study is to evaluate the morphological features besides the microscopic and macroscopic features of specimens performed cholecystectomy because of symptomatic benign diseases.

Material and Methods: A total of 961 cholecystectomy specimens were examined from January 2014 and to 2019 in the General Surgery Department at Yozgat City Hospital. The study was conducted retrospectively by accessing patient information from the hospital electronic data. Age, sex, type of surgery, histopathological diagnosis, presence of gallstones, length, width and thickest wall measurements of cholecystectomy specimens were evaluated.

Results: Of the total 961 patients, 734 (76.4%) were female and 227 (23.6%) were male. 900 of them were performed laparoscopically (93.7%). There was no significant difference between the two genders in terms of gallbladder width ($p = 0.23$), but gallbladder length ($p = 0.04$) and gallbladder wall thickness ($p = 0.001$) were higher in males. Chronic cholecystitis was more common in women and subacute and acute cholecystitis in men ($p = 0.001$). There was no effect of gender on cholelithiasis and cholesterol ratio ($p = 0.63$). There were no reports on macroscopic findings in 14.4% of specimens. Malignancy was detected in three specimens and neoplastic polyp was detected in three specimens.

Conclusions: Incidental gallbladder carcinoma is more common in secondary level hospitals. Therefore, cholecystectomy specimens should be routinely sent for histopathological evaluation, especially in such hospitals. A standardized reporting is needed to evaluate the properly microscopic, macroscopic and morphological characteristics of the specimens.

Key words: *Cholecystectomy; Incidental cancer; Histopathology examination; Gallbladder morphology.*

Gastroenterolojik Cerrahi, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat 66100, Türkiye.

Serdar KIRMIZI, Op. Dr.

İletişim:

Serdar Kırmızı, Gastroenteroloji Cerrahi, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat 66100, Türkiye.
Tel: 05063716212
e-mail: drserdarkirmizi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.649580

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):180-85
Bozok Med J 2020;10(1):180-85

GİRİŞ

Kolesistektomi ikinci basamak hastanelerde çalışan Genel Cerrahların en sık uyguladıkları ameliyatların başında gelmektedir. En sık endikasyonları semptomatik kolelitiazis, akut kolesistit başta olmak üzere polip, malignite veya malignite şüphesidir. ABD’de yıllık 460 bin kolesistektomi uygulanırken bu rakam ülkemizde sadece kamu hastanelerinde yaklaşık 118 bin civarında olduğu belirtilmiştir (1,2). Kolesistektomi sonrası spesimenin rutin histopatolojik değerlendirilmesi tartışmalı olmasına rağmen genelde kabul gören bir yaklaşımdır. Literatürde mikroskopik, makroskopik özellikleri üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen safra kesesinin morfolojik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada Yozgat Şehir Hastanesinde benign nedenlerle opere edilen hastaların kolesistektomi spesimelerinin histopatolojik incelenmesinin yanı sıra morfolojik boyutlarının analizi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yozgat Şehir Hastanesinde 1 Ocak 2014 ve 31 Mart 2019 tarihleri arasında Genel Cerrahi Servisinde uygulanan kolesistektomi spesimenlerinin verileri geriye dönük incelendi. Retrospektif çalışma için Bozok Üniversitesi Etik Kurulu’ndan onay alındı (Etik karar no: 2017-KAEK-189 2019.10.30 07). Hastaların tamamında ön tanı semptomatik kolelitiazis ve akut kolesistit gibi benign safra kesesi hastalığıydı. Hastalardan rutin laboratuvar tetkikler preoperatif safra kesesinin ultrasonografik değerlendirmesi ve gerekli durumlarda ileri radyolojik değerlendirmeleri yapıldı. Ameliyat bu süre zarfında dokuz genel cerrahi uzmanı tarafından gerçekleştirildi ve spesimenler yedi patoloji uzmanı tarafından incelendi. Bilgilendirilmiş onam formları tüm hastalardan alındı ve standart laparoskopik veya açık kolesistektomi ameliyatları uygulandı. Hastane elektronik verilerinden ‘kolesistektomi’ ve ‘laparoskopik kolesistektomi’ SUT (Sağlıkta Uygulama Tebliği) kodları girilerek hasta bilgilerine ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, uygulanan ameliyatın şekli, histopatolojik tanı, safra taşının olup olmadığı, kolesistektomi spesimenin uzunluğu, genişliği ve en kalın duvar ölçüleri Excel dosyasına kayıt edildi. Safra kesesinin duvar kalınlığı, boyu ve genişliği en fazla olan ölçümler morfolojik boyutlar olarak kabul edildi. Başka ameliyatlar sırasında eş zamanlı kolesistektomi

de uygulanan iki hasta değerlendirmeye alınmadı. İncidental tesbit edilen safra kesesi tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer AJCC- 2017) kanser evreleme sistemi kullanıldı (11).

Kategorik değerler sıklık (N) ve yüzde (%) olarak, parametrik değerler ortalama değer± standart sapma olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda kategorik verilerde Ki-kare Testi, parametrik veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki gruptan fazla grup analizlerinde Kruskal-Wallis testi, çoklu karşılaştırmalarda (Post Hoc) grup varyansları heterojen olduğundan Tamhane’s T2 testi uygulandı. P değeri % 95 güven aralığında 0,05 veya daha küçükse farklılık istatistiksel anlamlı kabul edildi. Tüm veriler SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versiyon üzerine girilerek istatistik analizleri gerçekleştirildi.

BULGULAR

Toplam 961 hastanın 734’ü (% 76,4) kadın, 227’si (% 23,6) erkek ve genel yaş ortalaması 48,4± 15,2 olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalamasının (51± 15,4) kadınların yaş ortalamasından (47,6± 15) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,007). Ameliyatların 900 tanesi laparoskopik olarak (%93,7) gerçekleştirildi. Açık kolesistektomi erkeklerde daha fazla yapıldı (p=0,002). Mikroskopik tanıları (Akut kolesistit, subakut kolesistit, kronik kolesistit) arasında yaş farkı saptanmadı (p=0,83). Safra kesesi genişliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu (p=0,23), ancak safra kesesi uzunluğu (p=0,04) ve safra kesesi duvar kalınlığı erkeklerde daha fazlaydı (p=0,001). Kronik kolesistit kadınlarda, subakut ve akut kolesistit erkeklerde daha sık görüldü (p=0,001). Çoklu grup karşılaştırmalarında safra kesesi uzunlukları açısından mikroskopik tanıları arasında farklılık saptanmadı (p=0,7). Safra kesesi genişliği açısından akut kolesistit grubunun kronik kolesistit grubundan daha geniş olduğu görüldü (p=0,002). Safra kesesi duvar kalınlığı yönünden akut ve subakut kolesistit grupları arasında anlamlı fark yokken (p=0,99), kronik kolesistit grubuna göre hem akut (p=0,02), hem de subakut kolesistit grubunda (p=0,002) duvar kalınlığı anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 1a, 1b).

Tablo 1b: Histopatolojik değerlendirmeye göre safra kesesi spesimenlerinin morfolojik özellikleri.

	Akut kolesistit	Subakut kolesistit	Kronik kolesistit	p
Safra kesesi uzunluk (cm)	9±1,68	8,83±1,91	8,22±1,73	0,07
Safra kesesi genişlik (cm)	4,2±0,88	3,41±1,35	3,12±1,3	0,001
Safra kesesi duvar kalınlığı (mm)	6,87±3,83	6,72±3,36	3,42±2,01	0,000

Kolesistektomi spesimenlerinin mikroskopik ve makroskopik incelenmesi Tablo 2 ve 3'de gösterildi. Kolelitiazis ve kolesterol oranlarına cinsiyetin etkisi saptanmadı (p=0,63). Sadece bir spesimde benign-malign ayrımı yapılamadı ve hasta preparatlar ile birlikte ileri merkeze yönlendirildi. On yedi olguda polip saptandı ve bunların 14'nün non-neoplastik kolesterol polipleri oluşturmaktaydı. Neoplastik polip üç hastada saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 54,6±15,3 (46-63) idi. Bu olguların tümünde pre-operatif radyolojik değerlendirmesinde polip saptanmadığı görüldü (Tablo 4).

Sadece 12 olguda metaplazi varlığı raporlandı. Bu hastaların üçü erkek idi ve yaş ortalaması 57,3±14,97 idi. Toplam üç olguda malignite görüldü yaş ortalaması 65,7±14,2 ve kese duvar kalınlığı 18,3±14,4 mm'di. Kolesistektomi malign olguların tümü laparoskopik olarak tamamlandı. Malign olgular tamamı adenokarsinom olarak raporlandı ve Tablo 5 de olgular özetlendi. Malignite saptanan olgular ileri merkeze gönderildi. Spesimenlerin tamamına yakınında mikroskopik tanıları ve morfolojik ölçüleri tanımlanırken, % 14,4 de makroskopik bulgular hakkında yorum yapılmadığı görüldü.

Tablo 2: Spesimenlerin mikroskopik tanısal dağılımı.

Mikroskopik İnceleme	Sayı (%)	Cinsiyet (K / E)*	
Akut kolesistit	13 (1,4)	5 / 8	
Akut kolesistit	9		
Nekroze kolesistit	2		
Gangrene kolesistit	1		
Amfizematöz kolesistit	1		
Subakut	18 (1,9)	9 / 9	
Kronik kolesistit	927 (96,4)	715/ 204	
Kronik kolesistit	880		
Kronik aktif kolesistit	29		
Kronik kolesistit + metaplazi	9		
Ksantogranulomatöz kolesistit	5		
Kronik aktif + metaplazi	4		
Malign	Adenokarsinom	3 (0,3)	3/ 0
Belirsiz	Benign-malign ayrımı yapılamayan	1	

*: E: Erkek, K: Kadın

Tablo 3: Spesimenlerin makroskopik tanısal dağılımı.

Makroskopik İnceleme	Sayı	Yüzdellik Oran
Kolelitiazis	610	% 63,4
Kolelitiazis + Kolesterolozis	111	% 11,5
Kolesterolozis	39	% 4
Kolesterol polip	9	% 0,9
Kolesterolozis + Kolesterol polipleri	5	% 0,5
Kese polip	2	% 0,2
Kolelitiazis + Kese polip	1	% 0,1
Özellik olmayan	46	% 4,8
Özellik belirtilmeyen	139	% 14,4

Tablo 4: Neoplastik polip saptanan spesimenlerin morfolojik özellikleri ve hasta verileri.

Neoplastik Polip Olguları			
Hastalar	# 1	# 2	# 3
Cinsiyet (K: Kadın, E: Erkek)	K	K	E
Yaş	63	46	55
Kese Uzunluk (cm)	7	8	7,7
Kese Genişlik (cm)	2,2	2	3
Kese Duvar Kalınlık (mm)	4	3	15
Pre-operatif Radyolojik Tanı	USG:Multiple mm taş	USG: En büyük 14 mm multiple taş	USG: En büyük 8 mm multiple taş ve safra çamuru
Polip Özelliği	7 mm polip	3 ve 5 mm lik, 2 adet polip	4 mm polip
Cerrahi Yöntem	Laparoskopik	Laparoskopik	Laparoskopik

Tablo 5: Malignite saptanan spesimenlerin morfolojik özellikleri ve hasta verileri.

Malign Olgular			
Hastalar	#1	# 2	#3
Cinsiyet (K: Kadın, E: Erkek)	K	K	K
Yaş	57	82	58
Kese Uzunluk (cm)	11	12	9
Kese Genişlik (cm)	4	8	5
Kese Duvar Kalınlık (mm)	10	35	10
Pre-operatif Radyolojik Tanı	USG: Duvar kalınlığında diffüz artış (10 mm), en büyük 35 mm lik taş	BT: Akut Kolesistit, Multiple mm lik Taşlar.	USG: Kese duvar kalınlığı diffüz artış (7 mm), en büyüğü 10 mm lik multiple taş.
Cerrahi Yöntem	Laparoskopik	Laparoskopik	Laparoskopik
Tümör Çapı (cm)	2x1,2	3x1	3,5x2
Evre (pT*)	T3	T2	T2

⊠: Patolojik olarak Primer Tümör'ün Evresi

TARTIŞMA

Kolesistektomi çoğunlukla benign hastalıklar nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Nadirde olsa mikroskopik inceleme sonrası insidental safra kesesi karsinomu ile karşılaşılabilir. Kuzey Hindistan, Pakistan, Japonya ve Şili gibi ülkeler de daha sık görülmektedir ve insidansı % 2'dir. Batı toplumunda

insidental safra kesesi karsinom oranı % 0,25-0,89 arasında değişmektedir (3). Ülkemizde yaklaşık 90 bin kolesistektomi spesimeninin değerlendirildiği çok merkezli retrospektif çalışmada malignite oranı % 0,9 olarak saptanmıştır (4). Bu çalışmaya katılan merkezler, ülkemizin farklı bölgelerinde bulunan üçüncü basamak eğitim araştırma ve üniversite

hastanelerini kapsıyor. Ancak mevcut çalışma ikinci basamak devlet hastanesinde gerçekleştirildi ve daha yüksek insidental karsinom oranları saptandı. Bu durum preoperatif tanısız görüntülemelerdeki yetersizliklerden kaynaklanıyor olabilir. Günümüzde gelişmiş radyolojik görüntülemelere rağmen safra kesesi kanserini erken tanısı güçtür. Hastaların sadece % 30 kadarı ameliyat öncesi tanı almaktadır ve çoğunlukla ileri evre safra kesesi tümörleridir (5). İnsidental safra kesesi karsinomunun sağ kalım oranı semptomatik ileri evre safra kesesi tümörlerinden daha iyidir. T1s ve T1a tümörlerde kolesistektomi yeterli bir tedavidir ve 5 yıllık sağkalım oranı % 80-100'dür (6). T1b ve üstü tümörlerde radikal cerrahi gerekmektedir. İnsidental safra kesesi karsinomunun değerlendirildiği sistematik derlemede 2000 olgunun yaklaşık yarısını T2, diğer yarısını T1 ve T3 tümörlerinin oluşturduğu tespit edilmiştir (3). İnsidental karsinom saptanan safra kesesi karsinomlarında (T1b ve üstü) genel yaklaşım 4-8 hafta içerisinde re-operasyon için daha uygun görülmektedir (7).

Ülkemizdeki bir çok merkezdeki uygulamalara benzer şekilde hastanemizde histopatolojik incelenme için tüm safra kesesi spesimenler gönderilmektedir. Ancak histopatolojik değerlendirilmenin tüm hastalarda yapılmasının iş yükünde ve maliyetlerde artışa yol açtığı da bir gerçektir. Rutin tüm kolesistektomi spesimelerinin mikroskopik incelenmesi konusunda standardizasyon yoktur ve kılavuzlarda malesef yetersizlik söz konusudur. 2034 hastadan oluşan Finlandiya çalışmasında kolesistektomi sonrasında spesimenlerin tümü malignite yönünden cerrah tarafından ameliyathanede makroskopik olarak değerlendirilmiş. Malignite şüphesi oluşturmayan ve normal spesimen olarak kabul edilen 1352 olgunun histopatolojik incelemesinde hiç birinde malignite saptanmazken, malignite şüpheli ve anormalik saptanan 564 vakanın onunda malignite saptanmış. Yazar dikkatli bir makroskopik değerlendirmeyle seçici histopatolojik değerlendirmenin güvenli ve aynı zamanda maliyet etkin olacağını ileri sürmüştür (8). Aksini ileri süren çalışmalarda olmakla birlikte bu kararın hastaya bırakılması gerektiğini düşünenlerde vardır (9, 10). Spesimeni makroskopik olarak değerlendirmenin subjektif olmasından kaynaklı sorunlarla

karşılaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Makroskopik incelemenin güvenilirliği üzerine yapılan bir çalışmada makroskopik değerlendirmede normal kabul edilen spesimenlerin % 35'nin mikroskopik incelemesinde insidental safra kesesi karsinomu tanısı konmuş (11). Bu tartışmalara rağmen safra kesesi karsinomunda sklerozan kolanjit, porselen kese, ileri yaş ve kadın cinsiyet gibi bilinen risk faktörlerine sahip kişilerde mikroskopik incelemenin gerekliliği aşikardır. Kolesterolis safra kesesi duvarında bulunan makrofajların sitoplazmalarında kolesterol esterleri ve trigliseridlerin birikmesiyle oluşmaktadır. Lipid birikimleri eğer polipoid bir lezyon şeklini alırsa kolesterol polibi olarak adlandırılır. Safra kesesi poliplerinin çoğunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda poliplerin % 82,3 nü kolesterol poliplerinden oluşmaktaydı. Kolesterolis oranı ise % 16 olup kadınlarda daha fazla görüldü. Literatürde %6-25 arasında değişen raporlama oranları olmakla beraber incelenen kesit sayısı artığında bu oranlarında yükselleceği gösterilmiştir (12, 13).

Cinsiyetin safra kesesi morfolojik boyutuna etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (14-16). Bu retrospektif çalışmada safra kesesi uzunluğunu ve duvar kalınlığı erkeklerde daha fazlaydı. Bu durum akut ve subakut kolesistitin oran olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmesiyle açıklanabilir (% 6- % 2, sırasıyla). Bazı çalışmalarda ileri yaş (65 yaş üstü) hastalarda safra kesesi morfolojik ölçümlerinin tümünün anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir (16). Çalışmamızda yaş aralıkları arasında safra kesesi morfolojik boyutların karşılaştırılması yapılmadı.

Retrospektif kolesistektomi spesimenlerinin morfolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada kese duvar kalınlığı 1- 10 mm arasında raporlanmış ve spesimenlerin % 95 de kese duvar kalınlığı 2-6 mm arasında olduğu saptanmış. Aynı çalışmada malign olguların tamamında kese duvar kalınlığının 6 mm'in üstünde olduğu belirtilmiş (17). Mevcut çalışmada ise ortalama kese duvar kalınlığı 3,5 mm'di ve malign olguların tamamında kese duvar kalınlığı 10 mm'in üstündeydi. Bu morfolojik boyutlardaki farklılıklar patoloji laboratuvarlarındaki spesimenlerin örnekleme, işleme ve raporlama tekniklerinden kaynaklanıyor

olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, farklı dönemlerde ve farklı patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesinden kaynaklanan limitasyonları vardır. Bu çalışmada spesimenlerin %14,4’de herhangi bir makroskopik değerlendirme yapılmaması raporlamadaki standardizasyon eksikliği olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Semptomatik benign safra kesesi hastalıkları nedenleriyle opere edilen hastalarda insidental safra kesesi karsinomu saptanabilir. Bu oranlar ikinci basamak hastanelerde daha yüksektir. Hastaya önemli sağ kalım avantajı sunması, cerrahın medikolegal sorunlarla karşılaşmaması için ikinci basamak hastanelerde kolesistektomi spesimenlerinin rutin histopatolojik incelemesi yapılmalıdır. Bu spesimenlerin sağlıklı mikroskopik, makroskopik ve morfolojik değerlendirilmesi için standardize edilmiş patoloji raporlamaya ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1- Weiss AJ (Truven Health Analytics), Elixhauser A (AHRQ). Trends in Operating Room Procedures in U.S. Hospitals, 2001–2011. HCUPI Statistical Brief #171. March 2014. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb171-Operating-Room-Procedure-Trends.pdf>. (Avaible 9.10.2019).

2- Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, T.C Sağlık Bakanlığı. Kamu hastaneleri istatistik raporu 2017. <https://www.saglik.gov.tr/kamu-hastaneleri-istatistik-raporu>—2017. (Erişim 9.10.2019).

3- Squire K, Guest RV, Harrison EM, Kendall TJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *British Journal of Surgery* 2019; 106(1): 32-45.

4- Ozgun G, Esendagli G, Akarca FG, Balci S, Argon A, Sengiz ES, et al. Retrospective Evaluation of the Epithelial Changes/Lesions and Neoplasms of the Gallbladder in Turkey and a Review of the Existing Sampling Methods: A Multicentre Study. 2018.

5- Lundgren L, Muszynska C, Ros A, Persson G, Gimm O, Valter L, et al. Are Incidental Gallbladder Cancers Missed with a Selective Approach of Gallbladder Histology at Cholecystectomy? *World J Surg.* 2018; 42(4): 1092-9.

6- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: pancreas and hepatobiliary cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 845–847.

7- Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM, Buettner S, Poultsides G et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: a multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surg.* 2017; 152: 143–149.

8- Koppatz H, Nordin A, Scheinin T, Sallinen V. The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal cholecystectomy specimens. *HPB.* 2018; 20(5): 456-61.

9- Lundgren L, Muszynska C, Ros A, Persson G, Gimm O, Valter L, et al. Are incidental gallbladder cancers missed with a selective approach of gallbladder histology at cholecystectomy?. *World J Surg.* 2018; 42(4): 1092-9.

10- Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Histopathological examination of specimen following cholecystectomy: are we accepting resect and discard?. *Surg Endosc.* 2017; 31(2): 586-93.

11- Jha V, Sharma P, Mandal KA. Incidental gallbladder carcinoma: utility of histopathological evaluation of routine cholecystectomy specimens. *South Asian J Cancer.* 2018; 7: 21.

12- Patel K, Dajani K, Iype S, Chatzizacharias NA, Vickramarajah S, Singh P, et al. Incidental non-benign gallbladder histopathology after cholecystectomy in an United Kingdom population: Need for routine histological analysis?. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8(10): 685.

13- Ozgur T, Toprak S, Koyuncuer A, Guldur M, Bayraktar G, Yaldiz M. Do histopathologic findings improve by increasing the sample size in cholecystectomies?. *World J Surg Onc.* 2013; 11(1): 245.

14- Akbulut S, Karagul S, Ertugrul I, Aydin C, Yilmaz M, Yilmaz S. Histopathologic findings of cholecystectomy specimens in patients who underwent donor hepatectomy for living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 1466-8.

15- Akbulut S, Uylas U, Tolan K, Samdanci E, Araci A, Isik B, et al. Is there any relationship between clinical parameters and histopathologic features of gallbladder specimens obtained from living liver donors?. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(7): 1002.

16- Yaylak F, Deger A, Bayhan Z, Kocak C, Zeren S, Kocak FE, et al. Histopathological gallbladder morphometric measurements in geriatric patients with symptomatic chronic cholecystitis. *Ir J Med Sci.* 2016; 185(4): 871-6.

17- Vandana P, Meena SP, Deepti S, Naresh NR, Rakesh KS, Neelu V, et al. Morphological spectrum of gallstone disease in Hadoti region of Rajasthan- A study of 1000 cholecystectomy specimens. *J Evid Based Med.* 2016; 3(88): 4807-12.

ANTRENMANLI BİREYLERDE AEROBİK EGZERSİZ İNDÜKLÜ METABOLİK VE KARDİYAK STRESİN İRİSİN SEVİYELERİNE ETKİLERİ

Effects of Aerobic Exercise Induced Metabolic and Cardiac Stress on Irisin Levels in Trained Subjects

Seda UGRAS¹(0000-0002-5768-7611) Sermin ALGÜL²(0000-0003-2489-3619)

ÖZET

Amaç: Egzersizin vücudun oksidatif stres seviyesini ve metabolik aktiviteyi hızlandırdığı bilinmektedir. İrisin, egzersizle indüklenen oksidatif stres ve enerji regülasyonunda rol alan önemli bir miyokindir. Bu çalışmadaki amacımız antrenmanlı erkeklerde aerobik egzersiz ile indüklenen kardiyak ve iskelet kası stresinin belirlenmesinde malondialdehide (MDA), asymmetric dimethylarginine (ADMA) ve irisin düzeylerini belirlemektir. **Yöntem:** Çalışmamızda toplamda 25 erkek deneye aerobik koşu egzersizi uygulandı, yaklaşık 45 dakikalık anaerobik eşik seviyesine denk geldi. Egzersizden hemen önce ve sonra venöz kan örnekleri alındı. Serum irisin seviyeleri ölçümünde ELISA, ADMA ve MDA ölçümünde HPLC kullanıldı. **Bulgular:** Aerobik egzersiz ADMA (0.417±0.05 µmol/L vs 0.537±0.05 µmol/L), MDA (0.769±0.02 µmol/L vs 1.012±0.04 µmol/L) ve irisin (252±4 ng/ml vs 299±4 ng/ml) düzeylerinde sistematik artışa neden oldu. Ayrıca egzersiz boyunca ADMA ve irisin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. **Sonuç:** Egzersiz ile indüklenen kardiyak kalp stresi ile artmış ADMA ve irisin düzeyleri arasında bir ilişki gözlemlendi. Böylece irisin, kardiyovasküler bozukluğu olan hastalar için koruyucu madde olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Aerobik egzersiz; Anaerobik eşik; MDA; ADMA ; Irisin

ABSTRACT

Objective: Exercise is known to be accelerates metabolic activity and increases oxidative stress levels of the body. Irisin is an exercise induced myokine which plays crucial role in energy regulation and oxidative stress. We aimed to evaluate effects of aerobic exercise induced cardiac and skeletal muscle stress as determined on malondialdehyde (MDA) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) ADMA on irisin levels in trained male subjects. **Material and Methods:** Total of 25 male performed aerobic running exercise corresponded to their anaerobic threshold levels approximately 45 min. Venous blood samples were taken before and immediately after exercise. Serum irisin levels were determined using enzyme-linked immunoassay (ELISA) method. ADMA and MDA measured by using high performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** Aerobic exercise led to systematic increase in ADMA (0.417±0.05 µmol/L vs 0.537±0.05 µmol/L), MDA (0.769±0.02 µmol/L vs 1.012±0.04 µmol/L) and irisin (252±4 ng/ml vs 299±4 ng/ml). In addition, we have observed significant correlation between increased ADMA and irisin levels during exercise **Conclusion:** We observed close relationships between exercises induced cardiac muscle stress as determined from increased ADMA levels and increased irisin levels. Thus, irisin may be considered as a protective agent for the patients with cardiovascular system impairments.

Keywords: Aerobic exercise; Anaerobic threshold; MDA; ADMA; Irisin

¹Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Yozgat, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Seda UGRAS, Dr. Öğr. Üyesi
Sermin ALGÜL, dOÇ. dR.

İletişim:

Seda Ugras, Asst. Prof. Dr., Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bozok University, Yozgat, Turkey
Tel: 0354-2127011-3227
e-mail: sedaugras@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.11.2019

Kabul tarihi/Accepted: 27.12.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.650033

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):186-89
Bozok Med J 2020;10(1):186-89

INTRODUCTION

Exercise training has been proposed as the main approaches to protect or improve fitness status against many metabolic diseases (1, 2). During exercise, an increased metabolic demands of muscle activity has vigorously effect on cardiac and metabolic systems functions (3).

In recently, irisin has been identified as an exercise induced myokine that has import role in regulation of energy metabolism (4). The impact of different types of exercise on enhanced irisin levels has been shown in several studies (4, 5). It is shown that irisin may have crucial role in metabolism of glucose and lipid and also regulation of cardiovascular and endothelial function (6-8).

Exercise is known to be associated with increased blood asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration that is an important biomarker used to evaluate stress level of cardiovascular systems (9). Malondialdehyde (MDA), reflecting lipid peroxidation, is well documented to increase following exercise indicating oxidative damage attributable to the exercise (10-12). Effects of exercise induced metabolic stress as determined from change of lipid peroxidation (MDA) and cardiovascular system stress as determined from change of asymmetrical dimethylarginine (ADMA) on irisin levels has not been described yet. Increase in skeletal and cardiac muscle irisin levels in mice following high intensity treadmill exercise have been reported (13). In addition, a close link between cardiovascular system disorders and irisin levels has been reported (14).

Thus we aimed to evaluate the relationships between MDA, ADMA and irisin levels during acute aerobic exercise in trained male subjects.

MATERIAL AND METHODS

Total of 25 healthy trained male subjects (age: 20.1±1.1 years, weight: 70.5±5.1 kg, height: 181±3.4 cm) were participated to this study. The ethical approval was taken from the local ethical committee. All subjects gave signed permission before participating to this study. The subjects were free of any illness

(cardiac metabolic or respiratory) and had a regular sportive activity (at least 3 years) and training (three times per week). The subjects were no smoking, no taking alcohol or any medication including vitamin or energy liquids.

Following an overnight fasting, all subjects performed an aerobic running exercise at their anaerobic threshold between 08:00 to 09:00 AM. Anaerobic threshold was estimated using the criteria of American Collage of Sport Medicine (15). In the study, 5 ml blood sample was obtained from antecubital vein before and after the exercise. Blood samples were taken into the aprotinin containing tubes to prevent protein denaturation. Serum was separated by centrifuging at 4000 rpm for 5 min. Serum irisin levels were determined using enzyme-linked immunoassay (ELISA) kit (Phoenix Pharmaceutical Inc, Burlingame, California, USA). Serum MDA and ADMA levels were measured using by high Performance Liquid Chromatography (HPLC) methods.

A paired t-test was used to analyse data between pre and post exercise values. P<0.05 was accepted as statistically significant. Pearson correlation analysis was applied to analyse significance between change in irisin, MDA and ADMA values.

RESULTS

The (mean±S.E.) pre-exercise irisin level and post exercise irisin level for the aerobic running exercise are presented in Table 1. There were significant differences in pre-exercise irisin levels and post exercise (p<0.001) (19% increase). Aerobic running exercise resulted systematic increase in ADMA levels in all subjects (Table 1). The increase was averaged to be 35%. MDA levels were increased in all subjects and averaged as 32% increase (Table 1).

Table 1: Mean (±SE) values of basal and end of exercise levels of ADMA, irisin and MDA. P shows statistical significance between pre-post values.

	Basal	End	P
ADMA (µmol/L)	0.417±0.05	0.537±0.05	p<0.001
Irisin (ng/ml)	252±4	299±4	p<0.001
MDA (µmol/L)	0.769±0.02	1.012±0.04	p<0.001

There was a linear positive correlation between post-pre exercise change of ADMA and irisin levels during exercise (Figure 1). However, there was no significant correlation between percent change of MDA and irisin levels during exercise (Figure 2).

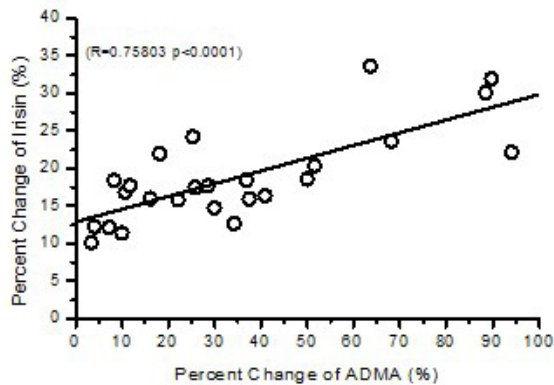


Figure 1: Correlation between percent change of irisin and ADMA levels for each subject (n=25)

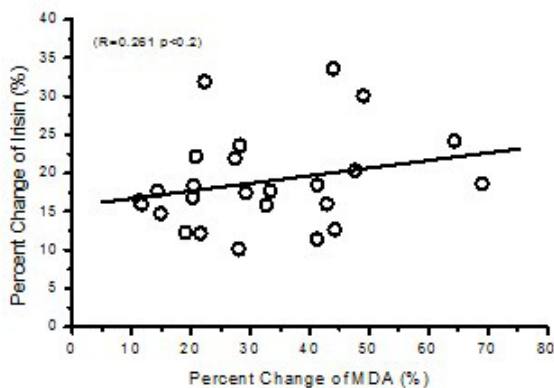


Figure 2: Correlation between percent change of irisin and MDA levels for each subject (n=25)

DISCUSSION

Anaerobic threshold, reflecting moderate aerobic exercise intensity is widely applied exercise protocol in clinical medicine sport science (1, 2, 16). Increase of irisin levels during aerobic exercise has been associated with the results of previous studies (4, 5, 17). The important interaction between irisin and many metabolic pulmonary or cardiac diseases has been shown (18).

We have observed significant positive correlation with an increased ADMA and irisin levels (Figure 2). This could be related with increased cardiac muscle function and irisin (19, 20). A protective role of irisin on cardiac muscle may have been responsible for this correlation between increases of irisin and ADMA (14, 21).

We have showed that aerobic exercise corresponded to anaerobic threshold led to a significant increase in lipid peroxidation (11, 22, 23). We have found no significant relationships between change of MDA and irisin levels (Figure 2). Exercise induced metabolic stress led to a significant increase in ADMA levels that has been used for evaluation of cardiovascular risk factor (9, 24). The increase of ADMA levels could be results of significantly increase in systematic vascular resistance and impaired cardiac output response to exercise (25). However, increase of ADMA levels varied among the trained subjects between 3% to 94 and averaged 35%. Serum irisin levels were positively associated to increased ADMA levels in young trained subjects. It is logical to expect beneficial effects of physical activity on metabolic and cardiovascular system which may results increased of irisin activity.

Consequently, we have suggested that irisin may have great contribution to increased exercise induced cardiac muscle stress. However, further studies with subject different fitness levels, including low and moderate, should be performed to obtain satisfactory information.

REFERENCES

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Sietsema KE, Sun XG, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 5th edition, 2012.
2. Ozelik O, Ozkan Y, Algul S, Colak R. Beneficial effects of training at the anaerobic threshold in addition to pharmacotherapy on weight loss, body composition, and exercise performance in women with obesity. *Patient Preference and Adherence*. 2015;9:999-1004.
3. Ward SA, Whipp BJ. Kinetics of the ventilatory and metabolic responses to moderate-intensity exercise in humans following prior exercise-induced metabolic acidaemia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;669:323-6.
4. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;11(481):463-8.

5. Ozcelik O, Algul S, Yilmaz B. Nesfatin-1 and irisin levels in response to the soccer matches performed in morning, afternoon and at night in young trained male subjects. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2018;64:(10):130-33.
6. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, Song H, Wu F, Jiang M, et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0158038.
7. Efe TH, Acar B, Ertem AG, Yayla KG, Algul E, Yayla C, et al. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. *Korean Circulation Journal*. 2017;47:44-9.
8. Mahgoub MO, D'Souza C, Al Darmaki RSMH, Baniyas MMYH, Adegate E. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions. *Peptides*. 2018;104:15-23.
9. Deftereos S, Bouras G, Tsounis D, Papadimitriou C, Hatzis G, Raisakis K, et al. Association of asymmetric dimethylarginine levels with treadmill-stress-test-derived prognosticators. *Clinical Biochemistry*. 2014; 47(7-8):593-8
10. Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000;32:1576-81.
11. Ozcelik O, Ozkan Y, Karatas F, Kelestimur H. Exercise training as an adjunct to orlistat therapy reduces oxidative stress in obese subjects. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2005;206(4):313-8.
12. Sepehri MH, Masoud Nikbakht M, Habibi A, Moradi M. Effects of a single low-intensity resistance exercise session on lipid peroxidation of untrained male students. *American Journal of Sports Science*. 2014;2: 87-91.
13. Liu J, Cui XY, Yang YQ, Gao W, Sun L, Dong YC, et al. Effects of high-intensity treadmill training on timeliness and plasticity expression of irisin in mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19(12):2168-73.
14. Aronis KN, Moreno M, Polyzos SA, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):156-61.
15. American College of Sports Medicine (ACSM). *Guidelines for Exercise Testing and Prescription (9th ed.)*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins, 2014.
16. Uğraş S, Algül S, Özçelik O. İnsanlarda sabit yük egzersiz testi sırasında anaerobik eşik ile substrat kullanımı arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Firat University Health Science Medical Journal*. 2013;27(2):63-7.
17. Algul S, Ozdenk C, Ozcelik O. Variations in leptin, nesfatin-1 and irisin levels induced by aerobic exercise in young trained and untrained male subjects. *Biology of Sport*. 2017;34(4):339-44.
18. Martinez Munoz IY, Camarillo Romero EDS, Garduno Garcia JJ. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *International Journal of Endocrinology*. 2018.
19. Li X, Fang W, Hu Y, Wang Y, Li J. Characterization of fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) gene in chickens: Cloning, tissue expression, and regulation of its expression in the muscle by fasting and cold exposure. *Gene*. 2015;570(2):221-9.
20. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014.
21. Wang H, Zhao YT, Zhang S, Dubielecka PM, Du J, Yano N, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*. 2017; 232(12):3775-85.
22. Spirlandeli AL, Deminice R, Jordao AA. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: effects of acute exercise. *International Journal of Sports Medicine*. 2014;35(1):14-8.
23. Algul S, Ugras S, Kara M. Comparative evaluation of MDA levels during aerobic exercise in young trained and sedentary male subjects. *Eastern Journal of Medicine*. 2018;23(2):98-101.
24. Bouras G, Deftereos S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2013;13(2):180-200.
25. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(8):1455-9.

STROK ALT GRUPLARINDA LENFOSİT MONOSİT ORANI VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERDEKİ DEĞİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Changes in Lymphocyte to Monocyte Ratio and Inflammatory Markers in Stroke Subgroups

İbrahim ÇALTEKİN (0000-0002-3973-0655), Emre GÖKÇEN (0000-0002-6018-6105)

ÖZET

Amaç: Stroke dünya genelinde ciddi morbidite ve mortalite oluşturan hastalıkların başında gelmektedir. Stroke olgularında hematolojik inflamatuvar belirteçlerde değişiklik geliştiğini gösteren bazı çalışmalar vardır. Lenfosit monosit oranı (LMO) ise son zamanlarda gündeme gelen özellikle düşük düzeyi ile birçok malignitede incelenmiş yeni bir hematolojik inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda acil servisimize nörolojik bulgular ile başvuran ve stroke tanısı alan hastalarda LMO düzeylerini ve klinik sınıflandırma olan Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflamasına göre subgruplarda LMO düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bir üniversite hastanesinin acil servisine Ocak 2017 - Ocak 2019 tarihleri arasında nörolojik bozukluk semptomları ile başvuran ve iskemik inme tanısı alan hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Stroke hastaları OCSP classificationa göre subgruplara ayrılmış ve klinik ile görüntüleme sonuçları korele edilmiştir. Tüm gruplarda hematolojik inflamatuvar belirteçler incelenmiş, LMO' daki değişimler tespit edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 109 (63 bayan, 46 erkek) iskemik stroke hastası, 110 (45 bayan, 65 erkek) kontrol hastası dahil edilmiştir. LMO değeri düşüklüğü strok olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). LMO değeri düşüklüğü her dört grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). TACI ve POCI gruplarında LMO' da en düşük ortalamalar saptandı. Nötrofil lenfosit oranı ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri yüksekliği ise yine her dört grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda stroke subgruplarında kısıtlı inceleme yapılan LMO değeri stroke ve subgruplarının tamamında düşük olarak tespit edilmiştir. Özellikle TACI ve POCI gibi geniş enfarkt alanına sahip klinik durumlarda en düşük seviyedeki ortalamalara ulaşılmıştır. LMO' nun hem stroke hemde subgruplarda mortalite, morbidite ve prognoz belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Acil servis; İskemik inme; Lenfosit monosit oranı

ABSTRACT

Background: Stroke is one of the most important disease causing serious morbidity and mortality worldwide. There are some studies showing the change in hematological inflammatory markers in stroke patients. Lymphocyte to monocyte ratio (LMR) is considered to be a new hematological inflammatory marker that has been recently investigated in many malignancies with its particularly low level. In this study, we aimed to evaluate the levels of LMR in patients presented to our emergency department with neurological findings, diagnosed as ischemic stroke and also we aimed to evaluate the levels of LMR in subgroups according to the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification which is a clinical classification.

Material and Methods: The patients admitted to the emergency department of a university hospital with symptoms of neurological disorders and diagnosed with ischemic stroke between January 2017 and January 2019 were retrospectively analyzed. Stroke patients were divided into subgroups according to OCSP classification and clinical and imaging results were correlated. Hematologic inflammatory markers were examined in all groups and changes in LMR were detected.

Results: 109 (63 female, 46 male) ischemic stroke patients and 110 (45 female, 65 male) control patients were included in the study. The low LMR values were found to be statistically significant in stroke cases compared to the control group ($p < 0.05$). The low LMR values were found to be statistically significant in all four subgroups compared to the control group ($p < 0.05$). TACI and POCI groups showed the lowest mean in LMR values. Higher NLR and GGT values were found to be statistically significant in all four groups compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, the LMR value, which was limited investigated in stroke subgroups, was found to be low in all stroke and subgroups. Especially in clinical situations with large infarct sizes such as TACI and POCI groups, the lowest means were reached. It is thought that LMR can be used as a predictor of mortality, morbidity, and prognosis in both stroke and its subgroups.

Keywords: Emergency department; Ischemic stroke; Lymphocyte to monocyte ratio

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp A.D. Yozgat, Türkiye

İbrahim ÇALTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Emre GÖKÇEN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğretim Üyesi İbrahim ÇALTEKİN,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp
A.D. Yozgat, Türkiye
Adres Yozgat Bozok Üniversitesi
Erdoğan Akdağ Yerleşkesi Atatürk Yolu
7. Km 66100
Merkez / YOZGAT
Tel: +90530-528 3677
e-mail:
drcaltekin@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.653724

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):190-95
Bozok Med J 2020;10(1):190-95

BACKGROUND

Stroke is one of the most important disease causing serious morbidity and mortality worldwide (1). There are studies showing changes in hematological inflammatory markers especially in stroke patients. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) are some of these hematological inflammatory markers (2). Lymphocyte to monocyte ratio (LMR) is considered to be a new hematological inflammatory marker which has been recently investigated in many malignancies with its particularly low level (3). In addition, it is determined in assessments that low LMR levels were associated with poor prognosis in stroke patients (4).

The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification, a fast, safe and valid clinical classification, is used to evaluate patients with stroke. This clinical classification divides stroke patients into four groups after imaging methods exclude intracranial hemorrhage. Total anterior circulation infarct (TACI), partial anterior circulation infarct (PACI), lacunar infarct (LACI), and posterior circulation infarct (POCI) are the four subgroups (5, 6).

To the best of our knowledge, no study in stroke subtypes was found investigating LMR in literature which is an example of a hematological inflammatory evaluation. In this study, we aimed to evaluate the levels of LMR in patients presented to our emergency department with neurological findings, diagnosed as ischemic stroke and also we aimed to evaluate the levels of LMR in subgroups according to the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification which is a clinical classification.

METHODS

In this study, the patients applied to the emergency department of a university hospital with symptoms of neurological disorders and diagnosed with ischemic stroke between January 2017 and January 2019 were retrospectively analyzed and the study is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committee of our institution. In this period, it was found that 316 stroke cases applied to

our emergency department. After excluding patients with exclusion criteria, the study population consisted of 109 patients who presented to our emergency department with ischemic stroke. In addition, 110 patients were composed as a control group. All patients over the age of 18 years who were diagnosed as stroke, followed up and blood was taken at first visit, were included in our study. Medical examination records, electronic files and radiological imaging of the patients were investigated from the hospital information system. Blood hematological parameters of the patients; hemoglobin, hematocrit, leucocyte, neutrophil, monocyte, red blood cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), platelet levels were examined from the blood sample which taken in the first admission. In addition, C-reactive protein (CRP) which known marker of inflammatory conditions (7) and oxidative stress marker gamma-glutamyl transferase (GGT) (8) were also investigated. NLR, PLR, LMR values were obtained by examining these analysis. Stroke patients were divided into subgroups according to OCSP classification and clinical and imaging results were correlated. Hematologic inflammatory markers were examined in all groups and changes in LMR were detected.

Patients whose examination records, epicrisis and electronic records were missing, could not be detected any blood tests and could not be reached any information, were excluded from the study. In addition, patients who were diagnosed with hemorrhagic stroke as a result of radiological examinations were excluded from the study. However, patients who had infection, sepsis, inflammatory, cardiac events and hepatobiliary system pathologies that could affect both inflammatory and oxidant parameters were also excluded from the study, even if blood was taken.

2.2. Statistical analysis

Statistical analyses were completed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) version 20.0 software. Characteristics of the study population were described as means \pm SD and standard descriptive statistics were used to analyze the hematological parameters in stroke groups. The Chi-square test or Fischer's exact test (when chi-square

test assumptions do not hold due to low expected cell counts), where appropriate, was used to compare the proportions in different groups. The distribution of the variable data was determined using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test). The Mann-Whitney U test was utilized for the non-parametric numerical data while the Student t-test was adopted for the parametric numerical data between control and stroke groups. Additionally, the Kruskal Wallis test was utilized for comparison between OCSF classification and control groups, and the significance between groups was evaluated by using post-hoc comparison test. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

109 (63 female, 46 male) ischemic stroke patients and 110 (45 female, 65 male) control patients were included in the study. The mean age of the two groups was 72.71 ± 10.67 in the case group and 63.25 ± 11.62 in the control group. In addition, 22 (20.2%) of all ischemic stroke cases had a history of stroke. Variables and demographic parameters of stroke cases and control group are shown in Table 1. The low LMR values were found to be statistically significant in stroke cases compared to the control group ($p < 0.05$). GGT, CRP values were also examined and found statistically significant higher in the stroke group compared to the control group ($p < 0.05$).

Table 1. Variables and demographic parameters of main groups

	Control	Case	p
Gender			0.012
Male	45(40,9%)	63(57,8%)	108(49,3%)
Female	65(59,1%)	46(42,2%)	111(50,7%)
Age	63,25±11,62	72,71±10,67	,000
Hematological parameters			
Wbc (10³uL)	7,42±1,46	9,64±3,99	,000
Neutrophil (10³uL)	4,47±1,25	6,72±3,57	,000
Lymphocyte (10³uL)	2,21±0,58	1,97±1,01	,001
Monocyte (10³uL)	0,55±0,13	0,69±0,31	,001
Hb (g/dl)	14,16±1,5	13,91±1,77	,249
Htc (%)	42,59±4,18	42,31±5,12	,658
MCV (fL)	86,1±4,97	86,58±6,46	,221
MCHC (g/dl)	33,26±1,08	32,87±1,45	,026
RDW (%)	13,35±1,06	14,17±1,8	,000
PLT (10³uL)	276,05±60,43	246,85±91,08	,000
MPV (fL)	10,2±0,78	10,55±1,02	,018
GGT (U/L)	17,95±10,47	34,93±29,92	,000
CRP (mg/dl)	2,51±1,24	20,68±43,91	,000
LMR	4,21±1,37	3,07±1,28	,000
NLR	2,18±0,88	4,62±4,36	,000
PLR	134,43±48,23	158,14±121,25	,934
Hb: hemoglobin; Htc: hematocrit; MCV: mean corpuscular volume; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW: Red blood cell distribution width; PLT: platelet; MPV: mean platelet volume; GGT: gamma-glutamyltransferase; CRP: C-reactive protein; LMR: lymphocyte to monocyte ratio; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio			

When the stroke patients divided to four group according to OCSF classification, 29 (26,60%) patients were in TACI group, 19 (17,40%) patients were in POCI group, 37 (33,90%) patients were in PACI group, 24 (22%) patients were in LACI group (Table 2, Figure 1).

Table 2. Distribution of OCSF classification according to subgroups

OCSF	(%)	n
TACI	26,60%	29
POCI	17,40%	19
PACI	33,90%	37
LACI	22%	24
Total	100%	109

OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project; TACI: total anterior circulation infarctions; POCI: posterior circulation infarctions; PACI: partial anterior circulation infarctions; LACI: lacunar infarctions

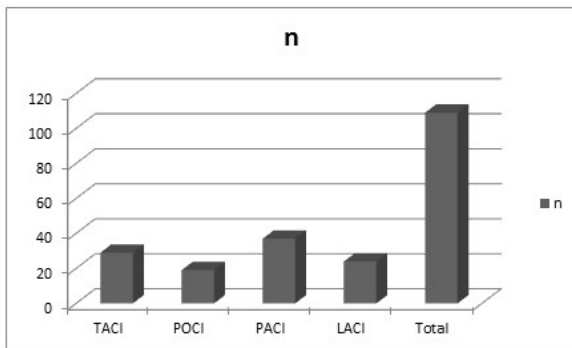


Figure 1. Distribution of OCSF subgroups

The low LMR values were found to be statistically significant in all four subgroups compared to the control group ($p < 0.05$). TACI and POCI subgroups showed the lowest mean in LMR values. Higher NLR and GGT values were found to be statistically significant in all four groups compared to the control group ($p < 0.05$). Higher mean GGT levels in TACI, PACI and POCI groups were detected compared to LACI group.

When the CRP value was examined, a statistically significant difference was found in PACI group patients compared to the control group ($p < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the other three groups compared to the control group ($p > 0.05$). When the PLR values were examined, no statistically significant difference was observed between the four groups and the control group ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Hematological and inflammatory biomarkers of OCSF subgroups

	OCSF				CONTROL	p
	TACI	POCI	PACI	LACI		
	Mean±Std	Mean±Std	Mean±Std	Mean±Std	Mean±Std	
LMR	4,21±1,37 ^a	2,68±1,03	3,16±1,32	3,23±1,32	4,21±1,37a	,000
NLR	2,18±,88 ^a	5,37±4,71	4,00±3,08	4,27±3,61	2,18±,88a	,000
PLR	134,43±48,23 ^a	178,09±165,66	157,32±103,16	140,37±73,77	134,43±48,23a	,941
GGT	17,95±10,47 ^a	33,89±25,33	29,95±18,38	27,54±12,60	17,95±10,47a	,000
CRP	2,51±1,24 ^b	17,37±34,87	27,17±49,46	22,84±60,00	2,51±1,24b	,000

OCSF: Oxfordshire Community Stroke Project; TACI: total anterior circulation infarctions; POCI: posterior circulation infarctions; PACI: partial anterior circulation infarctions; LACI: lacunar infarctions; LMR: lymphocyte to monocyte ratio; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio; GGT: gamma-glutamyltransferase; CRP: C-reactive protein

^a There was a significant difference between the control group and all OCSF groups in post-hoc comparison.
^b There was a significant difference between the control group and PACI group in post-hoc comparison.

DISCUSSION

In our study, hematologic inflammatory markers were examined in stroke patients. Another important point of evaluating these markers was to detect the course of these markers in stroke subgroups. In the light of the data obtained, unlike inflammatory parameters such as NLR and CRP, low LMR was found to be significant for stroke patients and subgroups, and this was consistent with a few counts of literature investigation.

It is known that there is a relationship between prognosis and inflammatory markers in patients with stroke (9). Sometimes it is difficult to determine the stroke etiology (10). Some classifications like OCSF classification and Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria are used to determine the subgroups of stroke patients (6, 11). These classifications make it easier to predict the etiology, prognosis and mortality in stroke patients.

Like CRP, NLR and PLR have been investigated in many studies as inflammatory markers. (12-14). It has been reported that increased levels of NLR and PLR is a predictor of ischemia and prognosis in patients with stroke (15, 16) It is also known that the level of inflammation increases as the level of these markers increases (9). In a study, NLR and PLR levels and OCSF classification were evaluated according to carotid intima media thickness of ischemic stroke patients and no difference was found between subgroups. However, when these markers were examined among subgroups, the highest levels of NLR have been found in POCl group and the lowest levels of NLR have been found in LACI group (17). Similarly, in our study, these parameters were higher in all subgroups than in the control group. In addition, with large volume involvement higher mean values were found in TACI and POCl patients than LACI patients.

On the other hand, LMR is another marker for determining inflammation status, unlike to NLR and PLR low levels of LMR is also valuable for stroke and coronary events (18). It is known that lymphocytes and monocytes, which play a role especially in inflammatory processes, also play a role in secondary brain injury after stroke. However, cortisol secretion

due to immunosuppression and endocrine response in stroke cases causes destruction of lymphocytes and decrease in absolute lymphocyte count. Monocyte migration is a condition that can be detected secondary to inflammation observed in the post-ischemic infarct area, but monocytosis is considered to be a poor prognostic marker in ischemic stroke (19). Ren et al., in another study found that ischemic stroke severity and poor prognosis were significant with low LMR levels (4). Another study examining cases of acute pulmonary embolism revealed low LMR as an independent risk factor for in-hospital and short-term mortality (20). In our study, similar findings were obtained with literature. It was found that lymphocyte ratios of stroke patients were lower than the control group and monocyte ratios of stroke patients were higher than the control group. LMR values were lower in all stroke patients and in each subgroup compared to the control group. In clinical situations with large infarct areas such as TACI and POCl, the lowest mean levels of LMR were obtained.

GGT was found to be high in both stroke and coronary artery disease as an oxidant stress marker, and this was associated with the role of glutathione and thiol mediated oxidative processes in intracellular mechanisms (21-23). In a study conducted by Gurbuz et al., found a significant difference in GGT levels between stroke patients and the control group, and between PACI group with large infarct sizes and LACI group with small infarct sizes (23). In our study, GGT levels were found to be higher in all four groups compared to the control group, and even GGT levels in the TACI, PACI and POCl groups were found to have higher averages than the LACI group.

CONCLUSION

There are many studies examining the relationship between hematological inflammatory markers and stroke in literature. However, the number of studies with new markers such as LMR seems to be limited. In our study, the LMR value, which was limited investigated in stroke subgroups, was found to be low in all stroke and subgroups. Especially in clinical situations with large infarct sizes such as TACI and POCl groups, the lowest means were reached. It is thought that LMR

can be used as a predictor of mortality, morbidity, and prognosis in both stroke and its subgroups.

REFERENCES

1. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, Forouzanfar MH, Naghavi M, Connor M, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. *Global heart*. 2014;9(1):107-12.
2. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(7):1169-74.
3. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(10):971-8.
4. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-monocyte ratio: A novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *Journal of Stroke And Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(11):2595-602.
5. Mead G, Lewis S, Wardlaw J, Dennis M, Warlow C. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(5):558-62.
6. Pittcock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2003;12(1):1-7.
7. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1563-9.
8. Jean JC, Liu Y, Brown LA, Marc RE, Klings E, Joyce-Brady M. γ -Glutamyl transferase deficiency results in lung oxidant stress in normoxia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2002;283(4):L766-76.
9. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology*. 2015;85(16):1408-16.
10. Yavaş Ö, Gündoğdu ÖL. Clinical Evaluation of Young Adult Patients With Ischemic Stroke Applying To Emergency Department. *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(3):70-5.
11. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *STROKE-DALLAS*. 2001;32(5):1091-5.
12. Öztekin Ü, Caniklioğlu M, Sarı S, Selmi V, Gürel A, Gürtan E, et al. Is It Possible to Use Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker for Azoospermia and Abnormal Semen Parameters? *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(3):102-7.
13. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):372-6.
14. Aksakal C, Katar M. Çocuklardaki Bell's Palsy de Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi*. 2019;9(3):39-44.
15. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2014;28(1):27-31.
16. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, Kucukdagli OT, Asil T. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurological research*. 2016;38(9):759-65.
17. İnanç Y, İnanç Y. Relationship between hematologic parameters and carotid intima media thickness in patients with acute stroke. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2018;24(2):71-7.
18. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Medicine*. 2017;96(34):e7897.
19. Ren H, Han L, Liu H, Wang L, Liu X, Gao Y. Decreased lymphocyte-to-monocyte ratio predicts poor prognosis of acute ischemic stroke treated with thrombolysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:5826.
20. Ertem AG, Yayla C, Acar B, Kirbas O, Unal S, Uzel Sener M, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The clinical respiratory journal*. 2018;12(2):580-6.
21. Zhang XW, Li M, Hou WS, Li K, Zhou JR, Tang ZY. Association between Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2015;24(12):2816-23.
22. Ulus T, Yildirim A, Sade LE, Temiz A, Polat E, Bozbas H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity: new high-risk criteria in acute coronary syndrome patients? *Coronary artery disease*. 2008;19(7):489-95.
23. Gurbuzer N, Gozke E, Ayhan Basturk Z. Gamma-glutamyl transferase levels in patients with acute ischemic stroke. *Cardiovascular psychiatry and neurology*. 2014;2014:170626.

MÜLTECİ ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Vitamin B12 Deficiency in Refugee Children

Yakup ÇAĞ¹(0000 0002 3855 7280), Abdurrahman Avar ÖZDEMİR² (0000 0002 8968 8889), Mehmet ALAY³(0000 0003 2038 1130)

ÖZET

Amaç: B12 vitamini eksikliğinde ortaya çıkan megaloblastik anemi ve nöro-motor gelişim geriliği başlıca morbidite nedenidir. Çocuklarda B12 eksikliği en sık nutrisyonel alım yetersizliğine bağlıdır. Mülteci çocuklar nutrisyonel eksikliğe bağlı B12, D vitamini yetersizliği ve anemi için yüksek risk altındadır. Bu çalışmada farklı şikayetler ile hastanemize başvuran Türk çocukların yanı sıra Suriyeli mülteci çocukların B12 değerlerini ve hematolojik parametrelerini değerlendirerek toplumun farklı gruplarında B12 vitamin düzeylerini ve eksikliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak –Temmuz 2018 tarihleri arasında 0-17 yaş arasında hemogram ve B12 vitamin düzeyleri bakılan 81 Türkiye cumhuriyeti vatandaşı 53 Suriye uyruklu mülteci olmak üzere toplam 134 çocuk dahil edilerek yaş, cinsiyet, uyruk ile ilgili verilerin yanı sıra hemogram sonuçları ve B12 vitamin düzeyleri ile ilgili verileri hastane otomasyon sisteminden geriye dönük olarak alındı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Türk çocukların ortalama B12 düzeyi (336.6 pg/ml) Suriyeli çocukların ortalama B12 düzeyine (271 pg/ml) göre daha yüksek bulundu (p=0.004). Türk çocukların % 16 (n=13)'sında B12 düzeyleri 200 pg/ml'nin altında, %31 (n=25)'inde 200-300 pg/ml arasında, Suriyeli çocukların % 30 (n=16)'unda B12 düzeyleri 200 pg/ml'nin altında, %45 (n=24)'inde 200-300 pg/ml arasında saptandı. Türk çocukların hematokrit (Hct) değerlerinin (36.6±2.9) Suriyeli mülteci gruptan (34.6±4.8) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0.04).

Sonuç: Mülteci çocuklar sağlıklı besinlere ulaşımdaki zorluklar nedeniyle yeterli ve dengeli beslenme sorunları ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çocukların büyüme gelişimlerini sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri için beslenme desteğinin sağlanması başta olmak üzere gerekli tüm tedbirlerin alınması hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini; Çocuk; Mülteci

ABSTRACT

Aim: The most common morbidities seen with vitamin B12 deficiency in children are megaloblastic anemia and retarded neuro-motor development. B12 deficiency in children is mostly due to insufficient nutritional intake. Immigrant children are especially under a high risk of developing Vitamin D deficiency, B12 deficiency and anemia due to undernutrition. In this study, our main objective was to compare B12 levels and hematologic parameters of Turkish children with Syrian refugee children and to evaluate Vitamin B12 levels and deficiencies in different groups of society.

Materials and Methods: The study included complete blood count (CBC) results and Vitamin B12 levels of 81 Turkish and 53 Syrian immigrant children between January - June 2018 with a total of 134 children. Data about age, gender, nationality, CBC results, and B12 levels were retrospectively obtained from hospital records. The obtained data were statistically reviewed.

Results: Mean B12 levels of Turkish children (336.6 mg/ml) was significantly higher than Syrian children (271 pg/ml) (p=0.004). 16% (n=13) of Turkish children had Vitamin B12 levels below 200 pg/ml and 31% (n=25) between 200-300 pg/ml whereas 30% (n=16) of Syrian children had Vitamin B12 levels below 200 pg/ml and 45% (n=24) between 200-300 pg/ml. Hematocrit (Hct) values in Turkish children (36.6±2.9) was significantly higher than Syrian children (34.6±4.8) (p=0.04).

Conclusion: Immigrant children face issues complying with a balanced and healthy diet due to difficulties in accessing healthy foods. It is essential to take all necessary precautions including nutritional support for the healthy mental and physical development and growth of these children.

Keywords: Vitamin B12; Children; Refugee

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Nazilli Devlet Hastanesi Çocuk Kliniği, Aydın, Türkiye

Yakup ÇAĞ, Dr. Öğr. Üyesi
Abdurrahman Avar ÖZDEMİR, Doç. Dr.
Mehmet ALAY, Uzm. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Yakup ÇAĞ,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: 05423118853

e-mail:

yakupcag@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 05.02.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.653822

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):196-201
Bozok Med J 2020;10(1):196-201

GİRİŞ

B12 ya da diğer adı ile kobalamin insan vücudunda sentezlenmeyen ve temel kaynağı et, balık ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalar olan suda eriyen bir vitamindir (1). B12 vitamini hidrosikobalamin, metilkobalamin ve adenosilkobalamin olarak 3 formda bulunur. Bu formlardan son ikisi DNA ve hücre metabolizması için önemli olan metilasyon süreçlerinde rol alan aktif formlardır ve hücre bölünmesi ve sinir sistemi myelinizasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Eksikliğinde ortaya çıkan megaloblastik anemi ve nöromotor gelişme geriliği gibi sorunlar ciddi morbidite nedenleridir (1,2).

Gelişmemiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha fazla görülmeyle birlikte B12 eksikliği tüm dünyada görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşlılarda daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde yaşlıların yanı sıra çocuk ve gebelerde de sık olarak rastlanmaktadır (3-5). B12 vitamin eksikliğinin temel nedeni nutrisyonel eksiklik olmakla birlikte erişkin hasta grubunda pernisiyöz anemi önemli bir yer tutmaktadır. Çocuklarda ise alım eksikliği başta olmak üzere malabsorbsiyon ve B12 metabolizmasının doğumsal bozuklukları daha sık görülmektedir (3,6).

B12 hayvansal kaynaklı bir vitamin olduğu için sağlıklı bireylerde yetersizliğine neden olan nutrisyonel alım eksikliği için temel neden hayvansal gıdaların yetersiz tüketilmesidir. Vegan ya da vejeteryan diyet uygulayan bireyler dışarıda tutulduğunda B12 eksikliğinin sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sık görülmesi temel nedenin yetersiz ve kaliteli beslenme eksikliği olduğunu düşündürmektedir (1-4). Bu açıdan bakıldığında toplumun düşük gelir düzeyine sahip kesimleri ve mülteciler gibi ekonomik yönden zayıf kesimleri daha fazla risk altındadır.

Son yıllarda Ülkemize Suriye'deki savaştan dolayı yoğun bir göç yaşanmış ve ülkemizde mülteci sayısı oldukça artmıştır. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) 2016 yılı Türkiye'deki Suriyeli çocuklar raporuna göre yaklaşık 1,5 milyon Suriyeli mülteci çocuğun ülkemizde olduğu belirtilmiştir (7). Mülteciler bir çok sorunla karşılaşmakta ve şüphesiz bu durumdan büyüme ve gelişme çağında oldukları için en fazla çocuklar etkilenmektedir. Bu çocuklar nutrisyonel

eksikliğe bağlı anemi, B12 ve D vitamini yetersizliği için risk altındadır (8).

Biz bu çalışmada farklı şikayetler ile hastanemize başvuran Türk çocukların yanı sıra Suriyeli mülteci çocukların B12 değerlerini ve hematolojik parametrelerini değerlendirerek toplumun farklı gruplarında B12 vitamin düzeylerini ve eksikliğini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 31.07.2018 tarih ve 2018/514/134/2 karar no ile alınmıştır. Çalışma Helsinki deklarasyonunun etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmamıza Ocak –Temmuz 2018 tarihleri arasında çocuk polikliniklerine herhangi bir şikayet ile başvuran 0-17 yaş arasında hemogram ve B12 vitamin düzeyleri bakılan 81 Türkiye cumhuriyeti vatandaşı 53 Suriye uyruklu mülteci olmak üzere toplam 134 çocuk dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, uyruk ve mülteci olup olmadığı ile ilgili verilerin yanı sıra hemogram sonuçları ve B12 vitamin düzeyleri ile ilgili verileri hastane otomasyon sisteminden alınarak retrospektif olarak incelendi. Elde edilen tüm veriler excel veri tabanına kaydedildi.

B12 vitamin düzeyleri için alınan kan örnekleri chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemiyle DXI 8800 cihazında (Beckman Coulter USA) çalışılmıştır. B12 vitamin düzeyi <200 pg/ml (148 pmol/l) eksiklik, 200-300 pg/ml (148-221 pmol/l) sınırdır değer olarak tanımlanmıştır (1,4).

Verilerin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri saptanarak kategorik değişkenler frekans (n, %) olarak sunuldu. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20 kullanılarak çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırmalarında ise student t-testi kullanıldı. Sonuçlar % 5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi (p <0.05).

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-17 yaş arası değişen 81 Türk ve 53 Suriyeli mülteci olmak üzere toplam 134 Çocuk alınmıştır.

Türk çocukların yaş ortalaması 63.2 ay, % 54.3'ü kız ve % 45.7'si erkek idi. Mülteci çocukların yaş ortalaması ise 90.6 ay, % 41.5'i kız ve %58.5'i erkek idi. Türk ve mülteci çocukların yaş ortalaması arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0.019$) (Tablo 1).

Türk çocukların ortalama B12 düzeyi ortalama 336.6 pg/ml, Suriyeli çocukların ortalama B12 değeri 271 pg/ml idi (Tablo 1). Türk çocukların % 16 ($n=13$)'sında B12 düzeyleri 200 pg/ml'nin altında, %31 ($n=25$)'inde

200-300 pg/ml arasında saptandı (Tablo 3). Suriyeli çocukların % 30 ($n=16$)'unda B12 düzeyleri 200 pg/ml'nin altında, %45 ($n=24$)'inde 200-300 pg/ml arasında saptandı (Tablo 2).

Türk çocukların B12 düzeyi mülteci çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.04$) (Tablo 1).

Her iki grubun tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldığında Türk çocukların hematokrit (Hct) değerlerinin (36.6 ± 2.9) diğer gruptan (34.6 ± 4.8) anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.04$). Ancak diğer parametreler açısından fark gözlenmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Türk ve Suriyeli çocukların B12 ve periferik kan sayımı değerleri.

	Türk çocuklar ($n=81$) (%) (ort \pm SD)	Suriyeli çocuklar ($n=53$) (%) (ort \pm SD) (min-max)	p
Yaş (Ay) (ort \pm SD)	63.2 \pm 56.4 (12-212)	90.6 \pm 69.7 (1-210)	0.019*
Cinsiyet(n) (%)			
Kız	44 (%54.3)	22 (%41.5)	0.04*
Erkek	37 (%45.7)	31 (%58.5)	0.50*
B12 (ort \pm SD)	336.6 \pm 161.5 (125-926)	271 \pm 204 (50-1400)	0.50*
Lökosit (ort \pm SD)	9680 \pm 2950 (5200-27800)	9390 \pm 3240 (2500-18300)	0.04*
Trombosit (ort \pm SD)	339000 \pm 95400 (162-625000)	338000 \pm 98600 (151-696000)	0.07*
Hct (ort \pm SD)	36.6 \pm 2.9 (29.1-43.1)	34.6 \pm 4.8 (17.5-44.5)	0.30*
Hb (ort \pm SD)	11.9 \pm 1.1 (89-147)	11.2 \pm 1.7 (5.7-14.8)	
MCV (ort \pm SD)	77.3 \pm 6.4 (55.8-93.2)	75.9 \pm 9.3 (56.6-96.7)	

Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume * Student t testi

Tablo 2. Suriyeli çocukların B12 düzeylerine göre yaş, cinsiyet ve periferik kan sayımı değerleri.

	Vit B12 <200pg/ml	Vit B12 200-300 pg/ml	Vit B12 >300 pg/ml	p
Yaş (Ay) (ort \pm SD)	124 \pm 66	77 \pm 64	74 \pm 73	0.06*
Cinsiyet(n)				
Kız	6	11	5	0.06*
Erkek	10	13	8	0.02*
Lökosit (ort \pm SD)	7940 \pm 3790	9500 \pm 2360	11150 \pm 3310	0.20*
Trombosit (ort \pm SD)	283666 \pm 66746	334636 \pm 83947	383909 \pm 135060	0.10*
Hct (ort \pm SD)	35.6 \pm 5.7	34.3 \pm 4.2	33.7 \pm 4.6	0.02*
Hb (ort \pm SD)	11.8 \pm 2	11.2 \pm 1.5	10.7 \pm 1.7	
MCV (ort \pm SD)	82.4 \pm 6.5	74.3 \pm 9	70.2 \pm 8	

Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume * Kruskal-Wallis testi

Çalışmaya alınan çocuklar kendi aralarında B12 düzeyleri açısından eksiklik, sınırdaki değer ve normal olarak gruplandırılarak tekrar değerlendirildi. B12 eksikliği saptanan mülteci çocukların yaş ortalaması ile diğerleri arasında fark sınırdaki anlamlılık düzeyinde idi ($p=0.06$) (Tablo 2). Suriyeli çocukların kan sayımı parametreleri değerlendirildiğinde B12 eksikliği olan grupta ortalama trombosit sayıları düşüktü ancak ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri bu grupta diğerlerinden daha yüksek bulundu (Tablo 2).

B12 eksikliği saptanan Türk çocukların yaş ortalaması diğer gruplardaki Türk çocuklardan yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3). Kan sayımı parametreleri açısından değerlendirildiğinde mülteci çocuklara benzer şekilde Hct ve hemoglobin (Hb) değerleri B12 eksikliği olan grupta daha yüksekti (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Suriyeli mülteci çocukların B12 vitamini ve Hct düzeylerinin Türk çocuklarına göre daha düşük olduğunu ve bu çocukların anemi ve B12 eksikliği yönünden riskli grupta olduğunu tespit ettik. Bir çok araştırma B12'nin 200 pg/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak tanımlamaktadır (9-11). Ancak B12 yetersizliğine bağlı semptomlardan korunmak için B12 serum düzeyinin 350 pg/ml'nin üzerinde olması gerektiği vurgulanmaktadır (11). B12 eksikliği prevalansı % 6 ile % 40 arasında değişmektedir (12). Brezilya'dan bildirilen yaşları 11 ile 15 ay arası çocukların dahil edildiği bir çalışmada B12 eksikliği (<148 pmol/l) %15 olarak bildirilmiştir (13). Öte yandan Hindistan'da 11-17 yaşlar arasında 2403 çocuğun dahil edildiği başka bir çalışmada B12 eksikliği %32.4 (<148 pmol/L) bulunmuştur (14). Colombiya'da 5-12 yaşlar arasında 6910 çocuğun alındığı bir çalışmada B12 eksikliği %2.8 (<200 pg/ml) olarak tespit edilmiştir (15).

Tablo 3. Türk çocukların B12 düzeylerine göre yaş, cinsiyet ve periferik kan sayımı değerleri.

	Vit B12 <200pg/ml	Vit B12 200-300 pg/ml	Vit B12 >300 pg/ml	p
Yaş (Ay) (ort±SD)	76±74	78±62	51±43	0.90*
Cinsiyet(n=)				
Kız	8	17	19	0.90*
Erkek	5	9	23	0.30*
Lökosit (ort±SD)	10630±5440	9444±2532	9530±2097	0.03*
Trombosit (ort±SD)	36000±104681	316000±72524	348809±10443	0.03*
Hct (ort±SD)	38.1±3.5	37.2±2.2	35.8±2.8	0.01*
Hb (ort±SD)	12.6±1.2	12.1±0.8	11.6±1.1	
MCV (ort±SD)	79.9±4	79.3±6	75.2±6	

Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume
* Kruskal-Wallis testi

Türkiye'de yapılan 0-24 yaş arasında çocukların ve erişkin bireylerin dahil edildiği bir çalışmada B12 düzeyleri ortalama 263±127 pg/ml olarak bulunmuştur (16). Yine Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada yaşları 1-5 arası olan 404 çocuğun % 23.3'ünde B12 eksikliği (<200 pg/ml) görüldüğü bildirilmiştir (17). Türkiye'de 6-12 ay arası çocukların dahil edildiği 211 çocuğun % 39.8'inde B12 eksikliği (<200 pg/ml) görülmüştür (18).

Bizim çalışmamızda ise Türk çocuklarında B12 eksikliği %16 olarak bulundu. Dünyanın çeşitli yerlerinde ve ülkemizde yapılan tüm bu çalışmalar B12 yetersizliğinin ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bile farklı sonuçlar oluşunu göstermektedir. Bu durumun ülkelerin gelişmişlik düzeyleri, sosyoekonomik durumlar, yaş gibi çeşitli faktörlerden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Mülteci çocuklar sağlıklı gıdaya ve sağlık hizmetlerine

ulaşımdaki yetersizlik nedeniyle malnütrisyon için yüksek risk taşımaktadırlar (19). Bu nedenle bu çocuklarda anemi, D vitamini ve B12 vitamini yetersizliği sık görülmektedir. UNICEF Türkiye’de 2200 Suriyeli mülteci çocuklarda yaptığı bir taramada %34 (750) çocukta mikronütrisyon yetersizliği ve 45 çocukta ise orta derecede malnütrisyon olduğunu rapor etmiştir (7). Avusturalya’dan bildirilen ve 92 Afgan mültecinin alındığı bir çalışmada % 18 oranında B12 vitamini eksikliği olduğu bildirilmiştir (20). Kanada’da 16 yaşından küçük 388 mülteci çocuğun dahil edildiği bir diğer çalışmada B12 eksikliği %11.2 olarak bildirilmiştir (8). Öte yandan yine Avusturalya’da çocukların da dahil edildiği 916 mültecinin B12 vitamini eksikliği %16.5 olarak bulunmuş ve erkeklerde ve yaşlılarda daha sık olduğu görülmüştür (21). Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan bu çalışmaların ortak özelliği mültecilerde genel popülasyona göre B12 vitamin düzeylerinin düşük olduğu ve nütrisyonel eksiklikler yönünden riskli gruplar olduğudur. Bizim yaptığımız çalışmada mülteci çocukların B12 vitamini düzeyleri Türk çocuklarına göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.004$). B12 vitamini eksikliği Türk çocuklarında %16 iken bu durum Suriyeli mülteci çocuklarda %30 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız aynı zamanda bu çocukların anemi açısından da daha riskli olduğunu göstermiştir. Tam kan sayımı değerleri yönünden değerlendirildiğinde Türk çocukların MCV, Hb ve Hct değerleri mülteci çocuklardan yüksekti. Bununla birlikte Hct değerleri açısından fark önemli iken Hb ve MCV değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. B12 eksikliği olan mülteci çocukların trombosit ve MCV diğerlerinden anlamlı olarak farklı bulunsun da değerler normal sınırlar içinde idi. B12 eksikliği olan Türk çocuklarda ise Hb, Hct ve MCV diğer gruplardan yüksekti. Ancak B12 eksikliği olan grubun yaş ortalaması diğerlerinden 2 yaş büyüktü. Her ne kadar istatistiksel bir fark gözükse de yaşa göre değişen değerler göz önüne alındığında anlamlı bulunmadı (22).

Sonuç olarak mülteci çocuklar sağlıklı besinlere ulaşımdaki zorluklar nedeniyle yeterli ve dengeli beslenme sorunları ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çocukların büyüme ve gelişmelerini sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri için beslenme desteğinin sağlanması başta olmak üzere gerekli tüm tedbirlerin alınması hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001;138(1):10-17. doi:10.1067/mpd.2001.112160
2. Hunt, A., Harrington, D., & Robinson, S. (2014). Vitamin B12 deficiency. *Bmj*, 349, g5226.
3. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? 1-3. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):693-696. doi:10.3945/ajcn.2008.26947A
4. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 Deficiency As a Worldwide Problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24(1):299-326. doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440
5. Ozdemir AA, Özdemir AA, Gündemir YE. Assessment of the Vitamin B12 Status of Pregnant Women and Their Infants Gebelerde VeYenidoğanlardavitamin B12DüzeğiniDeğerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Derg*. 2018;6(2):53-60.
6. Çocuklarda demir ve vitamin b12 eksikliği <http://www.tphd.org.tr/wp-content/uploads/2017/11/TPHDKıtap.pdf> (Erişim tarihi: 12.10.2019)
7. http://www.unicef.org.tr/files/bilgimerkezi/doc/Türkiye%27deki%20Suriyeli%20Çocuklar%20Bilgi%20Notu_Temmuz_2016.pdf . Erişim tarihi: 22.09.2019.
8. Beukeboom C, Arya N. Prevalence of Nutritional Deficiencies Among Populations of Newly Arriving Government Assisted Refugee Children to Kitchener/Waterloo, Ontario, Canada. *J Immigr Minor Heal*. 2018;20(6):1317-1323. doi:10.1007/s10903-018-0730-9
9. B 12 vitamini eksikliği tani ve tedavi kilavuzu <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavikilavuzu.pdf> (Erişim tarihi: 12.10.2019).
10. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food Nutr Bull*. 2010;31(1 SUPPL.):36-46. doi:10.1177/15648265100311s104
11. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1425-1430.
12. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, González-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B<inf>12</inf> deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1149-1159. doi:10.1515/cclm-2014-0784
13. Silva LLS, Fawzi WW, Cardoso MA. Serum folate and Vitamin B 12 status in young Brazilian children. *Public Health Nutr*. 2019;22(7):1223-1231. doi:10.1017/S1368980019000193
14. Chakraborty S, Chopra M, Mani K, Giri AK, Banerjee P, Sahni NS, Siddhu A, Tandon N, Bharadwaj D. Prevalence of vitamin B12 deficiency in healthy Indian school-going adolescents from rural and urban localities and its relationship with various anthropometric indices: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet*. 2018 Aug;31(4):513-522.
15. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Menezes-Echávez JF, Lobelo F. Vitamin B12 concentration and its association with sociodemographic factors in Colombian children: Findings from the 2010 National Nutrition Survey. *Nutrition*. 2016;32(2):255-259. doi:10.1016/j.nut.2015.08.019
16. Akin F, Yavuz H, Bodur S, Kiyici A. Vitamin B12 Levels of Subjects Aged 0-24 Year(s) in Konya, Turkey. *J Heal Popul Nutr*. 2014;32(4):615-622. doi:10.3329/jhpn.v32i4.3018

17. Aydogdu Colak A, Anli M, Toprak B, Kose E, Ustuner F. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. *J Dr Behcet Uz Child Hosp.* 2013;2(2):75-79. doi:10.5222/buchd.2012.075
18. Ertaş T, Koç A, Koçyiğit A, Baz T. Bebeklerin nöro-motor, sosyal ve fiziksel gelişmeleri üzerine B 12 vitamini eksikliğinin etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi.* 2011, 54;(2)62-69.
19. Bahwere P. Severe acute malnutrition during emergencies: Burden, management, and gaps. *Food Nutr Bull.* 2014;35(2):S47-S51. doi:10.1177/15648265140352S107
20. Sanati Pour M, Kumble S, Hanieh S, Biggs BA. Prevalence of dyslipidaemia and micronutrient deficiencies among newly arrived Afghan refugees in rural Australia: A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2458-14-896
21. Benson J, Phillips C, Kay M, Webber MT, Ratcliff AJ, Correa-Velez I, Lorimer MF. Low vitamin B12 levels among newly-arrived refugees from Bhutan, Iran and Afghanistan: a multicentre Australian study. *PLoS One.* 2013;8(2):e57998.
22. ÖZKAN, E. A. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi,* 10(1), 17-21.

İZOLE VE KOMPLİKE KOLESTAZLI GEBE KADINLARIN PERİNATAL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Isolated and Complicated Cholestasis

Bora COŞKUN¹(0000-0002-2338-7186), Özgür AKKURT²(0000-0001-7687-8977), Buğra COŞKUN¹(0000-0003-1938-3833), Tuğberk GÜÇLÜ³(0000-0002-0991-5456), Coşkun ŞİMŞİR¹(0000-0003-1825-6584)

ÖZET

Giriş: Gebeliğin intrahepatik kolestazi artmış gelişme geriliği, preeklampsi ve gestasyonel diyabet riski ile karşı karşıyadır. Çalışmamızın amacı izole kolestaz saptanan kadınlar ile diğer hastalıkların eklendiği kolestazlı kadınların perinatal sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: tersiyer merkezde gerçekleştirilen retrospektif çalışmamızda 2 yıllık süreçte antenatal kliniğine başvuran kolestaz tanılı kadınlar dahil edildi. Ek hastalık bulunanlar grup 1, izole kolestazlı kadınlar grup 2 olarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında maternal karakteristik özellikler, laboratuvar sonuçları ve perinatal sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresince gerçekleşen 25101 doğumun 117'sinde kolestaz saptandı (%0.46). Bunların 57'sinde (%48,8) hafif, 38'inde (%32,4) orta, 22'sinde (%18,8) şiddetli kolestaz tablosu izlenmiştir. Yine bu kadınların, 79'unda (%59) GIHK izole olarak saptanmıştır ve kalan 38'inde (%32,4) ek morbidite; 10'unda gestasyonel diyabet (%8,5), 11'unda preeklampsi (%13,6), 21'inde (%17,9) intrauterin gelişme geriliği. Kolestaz saptanan gebelerde mekonyumla boyalı amniyon sıvısı ve prematür doğum oranı daha fazla, dolayısıyla doğum haftası ve doğum ağırlığı daha erken ve düşük saptanmıştır. Takipte en yüksek karaciğer enzimleri ve açıkık safra asidi değerleri, düşük doğum haftası, mekonyumla boyalı amniyon sıvısı ve yenidoğan yoğun bakıma yatış oranı komplike kolestazlı gebelerde izole kolestazlı gebelere oranla daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Ek hastalığın eşlik ettiği kolestazlı kadınlarda perinatal mortalite ve morbidite daha yüksek izlenmiştir. Bu nedenle komplike olmuş bu alt grubun daha yakın takibi ve erken gebelik sonlandırması uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; Kolestaz; Perinatal sonuçlar

ABSTRACT

Introduction: Intrahepatic cholestasis in pregnancy encounters the risks of increased development retardation, preeclampsia and gestational diabetes. The aim of our study is to compare the perinatal outcomes in women diagnosed with isolated cholestasis or with cholestasis complicated with accompanying diseases.

Material and Method: In our studies performed in a tertiary center, women applying to the antenatal clinic and diagnosed with cholestasis within a period of 2 years. Women with additional diseases were included in group 1, and those with isolated cholestasis were included in group 2. Maternal characteristics, laboratory results and perinatal outcomes were compared between these two groups.

Findings: Cholestasis was found in 117 pregnant women in the 25101 births given within the study period (0,46%). Of these, cholestasis was found mild in 57 (48,8%), medium level in 38 (32,4%) and serious in 22 (18,8%). ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy) was found as isolated in 79 of these women (59%), of the remaining women, 38 had comorbidities (32,4%), 10 had gestational diabetes (8,5%), 11 had preeclampsia (13,6%), and 21 had intrauterine growth retardation (17,9%). Meconium-stained amniotic fluid and premature labor rate were higher in pregnant women with determined cholestasis, and therefore, birth weeks and birth rate were lower. The rates of the highest liver enzymes and fasting bile acid values, lower birth weeks, meconium-stained amniotic fluid and admission of the neonatal in the neonatal intensive care unit were found higher in pregnant women with complicated cholestasis.

Conclusion: Perinatal mortality and morbidity were found higher in pregnant women with cholestasis complicated with accompanying additional diseases. Therefore, closer follow-up and early termination of pregnancy can be proper in this complicated subgroup.

Keywords: Cholestasis; Perinatal outcome; Pregnancy

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Liv Hospital Ankara, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

²Esentepe Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

³Kars Harakani Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kars, Türkiye

Bora COŞKUN, Dr. Öğr. Üyesi
Özgür AKKURT, Doç. Dr.
Buğra COŞKUN, Dr. Öğr. Üyesi
Tuğberk GÜÇLÜ, Op. Dr.
Coşkun ŞİMŞİR, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Bora Coşkun M.D.
Yukse İhtisas University School of Medicine, Gynecology and Obstetrics Department Liv Hospital Ankara
Tel: +905327672480
e-mail: drboracoskun@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 29.12.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.656856

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):202-6
Bozok Med J 2020;10(1):202-6

INTRODUCTION

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the pruritic liver disease specific for pregnancy, and pruritus in the entire body, which is more common in palms and soles, is accompanied by high levels of bile acids in the serum (1). Pathogenesis is not fully clear yet and genetic factors; gestational hormones and environmental factors constitute the underlying factors (2). Risk factors include the family history ICP found in previous pregnancies, multiple gestation, use of progesterone and Hepatitis C (1,3,4).

ICP increases the risks of negative obstetric outcomes both for the mother and the fetus. While it is associated with increased spontaneous or iatrogenic preterm birth, meconium-stained amniotic fluid, fetal stress or even with sudden death risk for the fetus, it is associated with lack of sleep because of itching, increased postpartum bleeding, preeclampsia and risk of gestational diabetes (5-7). Together with this, it was found in recent studies that cardiovascular disease and immune-mediated cancer risks increase in women with ICP in long term (8).

Studies have shown that ICP increases the prevalence of preeclampsia and gestational diabetes 4 times respectively, in the advancing pregnancy (7). This can be related with the increased additional perinatal mortality and morbidity in the course of pregnancy. Therefore, in our study we have conducted in this tertiary center, we aimed at comparing the outcomes in pregnant women with isolated ICP and pregnant women with complicated ICP.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective case control study, pregnant women followed up in the Antenatal Clinic in Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital with the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy between January 1, 2017 and March 31, 2019. A search for intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICD-10: O26.6) was carried out in the electronic archive of our Hospital, and all the patients who has applied within this period were recorded. Data concerning the mother and the neonatal were obtained from written files. The study has been reviewed and approved by

the Institutional Review Board of the Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital (Decision dated 27/03/2019 and numbered 2011-KAEK-25 2019/03-26). The study was conducted in accordance with the Helsinki declaration. Written consents were received from all patients before the study.

Inclusion criteria of our study were determined as follows: 1) Mothers older than 18 years of age, 2) fasting bile acid value 10 µM or higher, 3) exclusion of other pruritic skin disorders of pregnancy or liver, and 4) termination of pregnancy in our hospital. Exclusion criteria included the following: 1) chromosomal or non-chromosomal genetic diseases, 2) chronic hypertension, 3) factors contributing to preeclampsia predisposition such as multiple gestation, vascular diseases, nephrotic syndrome or type 2 diabetes.

ICP diagnosis was made based on the presence of high levels of fasting bile acids and/or increased levels of liver enzymes starting with pregnancy with clinical recovery immediately after labor and not accompanied by rashes. Measurement of fasting bile acid levels and liver enzymes were repeated 7-10 days later in case of laboratory values inconsistent with clinical findings. Based on the levels of fasting bile acids, the disease was classified as mild (in the range of 10 and 40 µM), medium-level (in the range of 40 and 100 µM) or severe (100 µM or higher).

As indicated in the guidelines of the American Gynecology and Obstetrics Association (5); preeclampsia was defined as the systolic blood pressure 140 mmHg or higher found in 2 measurements with 4-hour intervals in follow-up visits following the 20th gestational week and/or diastolic blood pressure 90 mm Hg or higher accompanied by proteinuria and/or end organ damage (9).

Gestational diabetes diagnosis was made with two-step oral glucose tolerance test. In case the value at hour 1 in the 50-g loading test was higher than 135 mg, the 100-g test was performed and gestational diabetes was accepted in the presence of 2 or more high values. Intrauterine growth retardation was accepted in the presence of abdominal circumference and/or fetal

weight being lower than the 10th percentile. The study population was assigned in two groups as the pregnant women with ICP together with preeclampsia and/or gestational DM and intrauterine growth retardation (group 1) and pregnant women diagnosed with isolated ICP (group 2). Maternal characteristics (maternal age, gravida, week of cholestasis week, week of labor, period between the diagnosis of cholestasis and labor, etc.), laboratory characteristics (maximum fasting bile acids, liver enzymes) and perinatal outcomes (rate of admission to the neonatal intensive care unit, the rate of meconium-stained amniotic fluid, caesarian section rate in relation with fetal stress etc.) were compared among the pregnant women.

Statistical analysis was carried out using the SPSS 22.0 (IBM SPSS, version 22, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) program. Descriptive data were expressed as mean values and standard deviation. Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the distribution of variables. Mann-Whitney U-test and Chi-square test were used to determine the qualitative and quantitative data, respectively. Fisher's test was used in cases where the Chi-square test was unable to meet the conditions. P value <0.05 was accepted as the limit of significance.

FINDINGS

Intrahepatic cholestasis of pregnancy was found in 117 women applying to our clinic throughout our study. Cholestasis incidence was determined as 0,46% based on the proportion with 25,101 labors between these dates. Mild cholestasis picture was observed in 57 women with cholestasis (48,8%), medium-level in 38 (32,4%) and severe cholestasis in 22 (18,8%). Again, among these women, isolated ICP was found in 79 (59%) and comorbidities were observed in the remaining 38 (32,4%). Gestational diabetes was present in 10 pregnancy cases complicated with cholestasis (13,6%) and intrauterine growth retardation was present in 21 (17,9%). When compared to the control group, no significant changes were found in women with cholestasis as regards the maternal age, gravida, gender, admission of the neonatal in the intensive care unit and perinatal mortality; however, rates of meconium-stained amniotic fluid and premature labor were higher, and therefore gestational weeks and birth

weight were found as earlier and lower, respectively (Table 1).

Table 1. Comparison of pregnant women with cholestasis and control group

Mother age (years)	26.8 ±4.8	25.4±4.4	NS
Gravidity	2.4±0.7	2.5±0.8	NS
Birth week (weeks)	36.6±2.4	38.7±4.2	<0.05
Gender (girls%)	60 (%51,2)	65 (%55,5)	NS
Birth weight (gr)	2680±389	3145±482	<0.05
Preterm labor (%)	15 (%12,8)	5 (%4,2)	<0.05
Meconium-stained amniotic fluid (%)	12 (%10,2)	4 (%3,4)	<0.05
Admission to neonatal intensive care unit (%)	10 (%8,5)	6 (%5,1)	NS
Perinatal death (%)	1 (%0,8)	0 (%0)	NS
NS: Non- Significant			

In the subgroup analysis, cholestasis in previous pregnancies was more frequent, week of cholestasis diagnosis was earlier and the highest liver enzyme and fasting bile acid values were higher in the women with cholestasis complicated with comorbidities (Table 2).

Table 2. Comparison of demographic and laboratory characteristics of isolated cholestasis and complicated cholestasis pregnant women

	Complicated ICP (n=48)	Isolated ICP (n=69)	p Values
Mother age (years)	26.3 ± 4.1	27.1 ± 4.6	NS
Gravidity	2.6 ± 0.9	2.3 ±0.6	NS
Hepatitis C history	2 (%4,1)	3 (%4,3)	NS
Progesterone use	5 (%10,4)	8 (%14,4)	NS
ICP history	3 (%8,3)	2 (%2,8)	<0.05
ICP diagnostic week (weeks)	28.3 ±4.7	31.2 ± 3.1	<0.05
Laboratory criteria			
- ALT	175.5± 157.4	98.8 ± 52.7	<0.05
- AST	116.2 ± 92.2	70.2 ±46.1	<0.05
- Fasting bile acid measurement	83.7 33.1	27.1 ± 10.9	<0.05
ICP: Intrahepatic cholestasis of pregnancy ALT: Alanine aminotransferase AST: Aspartate aminotransferase NS: Non- Significant			

Upon comparison of perinatal outcomes between the two groups, it was seen that labor week was earlier and numbers of meconium-stained amniotic fluid and admissions in the neonatal intensive care unit were higher in women with complicated cholestasis (Table 3).

Table 3. Comparison of perinatal outcomes of isolated cholestasis and complicated cholestasis pregnant women

	Complicated ICP (n=48)	Isolated ICP (n=69)	p Values
Birth week (weeks)	35.3 ± 2.6	37.5 ± 1.1	<0.05
Gender (girls%)	25 (%52)	35 (%50,7)	NS
APGAR Score <7 (5. Minute)	1 (%2)	1 (%1,4)	NS
Birth weight (gr)	2458.3 ± 402.4	2880.7 ± 389.2	<0.05
Meconium-stained amniotic fluid (%)	7 (%14,5)	5 (%7,2)	<0.05
Admission to neonatal intensive care unit (%)	7 (%14,5)	3 (%4,3)	<0.05
Perinatal death (%)	1 (%2)	0 (%0)	NS
NS: Non- Significant			

Perinatal death was observed in one woman in our study (0,8%). Obstetric history of this 37-year-old woman with 2 previous pregnancies revealed that she had been taken under follow-up in her 2nd pregnancy with the diagnosis of isolated cholestasis she gave birth to healthy babies in 36th and 37th gestational weeks. The level of the fasting bile acid was found as 39 µmol/L at the time of diagnosis in this pregnant woman who was referred to our clinic with cholestasis diagnosis at week 28 of pregnancy. Ursodeoxycholic acid therapy (500mg/day) was started and when values (61µmol/L) and pruritus increased 2 weeks later, ursodeoxycholic dose was increased to 1000 mg/day and cholestyramine was added to the treatment. When diabetic fetopathy was found (polyhydramnios and abdominal circumference over 95th percentile) in the ultrasonography taken in week 32, she was taken under blood sugar follow-up and she was diagnosed with gestational diabetes. Diabetic diet and insulin therapy were started; 1 week later she applied to the emergency service with the complaints of diminished fetal movements and it was observed that there were

no fetal cardiac apex peats, and the fasting bile acids were found as 112 µmol/L.

DISCUSSION

In this retrospective case control study, we carried out in a tertiary center, low birth weights, preterm labor and meconium-stained amniotic fluid rates were found significantly higher in women diagnosed with ICP as compared to the control group. Moreover. Perinatal mortality and morbidity incidences in women diagnosed with ICP and comorbidities, perinatal mortalite, morbidity incidence and laboratory values were found higher.

Intrahepatic cholestasis incidence is increasing within the recent years in relation with the increased awareness and increased diagnosis. In their study in a tertiary center, Kırbaş and colleagues found cholestasis incidence as 0,5%. Consistently with their study, cholestasis center in our study was found as 0,46% (10).

Studies have shown that GDM incidence increases in the advancing stages of pregnancy in pregnant women diagnosed with ICP (11). In molecular studies also, it was found that irisin resulting in the decrease of blood glucose and lipid levels through the increase in insulin sensitivity has higher levels in women with ICP as compared to without ICP, and this hormone has even higher levels in more severe cases as compared to milder cases (10). The hypothesis of Martineu and colleagues (11) that GDM and ICP have similar etiologies is supported with the findings in the case report published by Elfituri and colleagues (12) indicating the improvements in fasting bile acids and ALT/AST values obtained with metformin administered for GDM therapy in a woman resistant against rifampicin and ursodeoxycholic acid. In parallel with these studies, GDM incidence was found 4,3 times greater as compared to the control group in our study, and the response to ursodeoxycholic acid in this group was higher.

Animal and human studies suggest that placental abnormalities in ICP including focal amniotic membrane thickening, small chorionic villi according

to the gestational age, increased oxidative stress in placenta, apoptosis and hypoxia essentially originate from placenta, and ICP has a similar etiopathogenesis with preeclampsia (12,13). In support of these studies, preeclampsia and intrauterine growth retardation included in placental disorders were seen more frequently in our study.

The issue that intrahepatic cholestasis increases the risk of sudden intrauterine death is continues to be controversial. Most of the intrauterine death cases reported in the literature are obtained from historical publications and case reports. More recent studies with larger populations have shown that intrauterine mortality rate does not increase in mild cases (fasting bile acids between 10 and 40). It was found that labor in week 36 and 37 with an active management improved perinatal outcomes without increasing the perinatal morbidity and mortality. In the case report published by Lu and Qi, sudden fetal death was reported in a woman with ICP complicated with diabetes within the 34th gestational week (15). Intrauterine death was observed in 1 case in our study group also. Like those in the literature, this pregnancy was also complicated with gestational diabetes. Therefore, it can be claimed that pregnant women with ICP with fasting bile acid exceed 40 and complicated with preeclampsia, growth retardation and gestational diabetes should be followed more closely, and labor must be planned with an active management after 34th gestational week. The main limitation of our study is related with its retrospective design. Influences of the single tertiary center of the study and limited number of the study group on ICP incidence are possible.

In conclusion, it was observed in pregnant women diagnosed with ICP complicated with comorbidities that laboratory results, perinatal mortality and morbidity rates were higher as compared to women with both isolated mild ICP cases and to women in the control group. Therefore, closer follow-up and preterm termination of pregnancy can be considered as proper in this complicated subgroup.

REFERENCES

1- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic

cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000; 33: 1012-21.

2- Turunen K, Helander K, Mattila KJ, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is common among patients' first-degree relatives. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92: 1108-10.

3- Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, Kara O, Karabulut E, Yakut HI, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42: 252-7.

4- Larson SP, Kovilam O, Agrawal DK. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 1: 39-48.

5- Kohari KS, Carroll R, Capogna S, Ditchik A, Fox NS, Ferrara LA. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30: 1342-1346.

6- Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov;218:33-38.

7- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013 May;120(6):717-23.

8- Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thureson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015; 63: 456-61.

9- American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:1122-1131.

10- Kirbas A, Daglar K, Timur H, Biberoglu E, Inal HA, Kara O, et al. Maternal circulating levels of irisin in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 3483-7.

11- Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 80-5.

12- Elfituri A, Ali A, Shehata H. Managing Recurring Obstetric Cholestasis With Metformin. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):1320-1323.

13- Du Q, Pan Y, Zhang Y, Zhang H, Zheng Y, Lu L, et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. *BMC Med Genomics.* 2014;7:42.

14- Wikström Shemer E, Thorsell M, Östlund E, Blomgren B, Marschall HU. Stereological assessment of placental morphology in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta.* 2012; 33: 914-8.

15- Lu J, Qi H. Sudden fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287: 179-82.

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ÜRİNER İNKONTİNANS ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Vitamin D Deficiency on Urinary Incontinence in Children

Serpil SANCAR¹(0000-0001-5464-8695), Yasemin ÜSTÜNDAĞ²(0000-0001-5464-8695)

ÖZET

Amaç: D vitamini, kalsiyum metabolizmasındaki rolü ile en belirgin etkisi kas iskelet sistemi üzerine olan yağda eriyen bir vitamindir. Bu durum, klinikte pelvik taban kasları üzerine etkileri ile idrar ve gaita yapma mekanizmalarında da etkili olacağı hipotezini düşündürmektedir. Çalışmamız çocuklarda D vitamini eksikliği ile üriner inkontinans (Üİ) arasında ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ araştırıldığı bir anket çalışması yapılmıştır. Çocuk polikliniklerine başvuran D vitamini düzeyi 30 ng/dl altında, 5 yaş üzerinde, rastgele seçilmiş 100 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Üİ, kabızlık ve enkoprezis sorgulanmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 10.1(5-16) yıl olan 53 kız, 47 erkek çocuk değerlendirildi. D vitamini düzeyi ortalama 15.42 (4.7-26.36) ng/dl bulundu. D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ %20, kabızlık %31, enkoprezis %3 tespit edildi. Toplamda 100 hastanın %40'ında bu semptomlardan bir ya da birkaçı mevcuttu.

Sonuç: D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ ile ilişki görülmüştür. Çocuklarda Üİ patogenezi ve tedavisinde D vitamini ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Üriner inkontinans; D vitamini eksikliği; Çocuk

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is a fat-soluble vitamin that most significant effect on the musculoskeletal system by its calcium metabolism role. This suggests that it will be effective in urinary and fecal continence mechanisms with its effects on pelvic floor muscles. Our study was conducted to investigate the relationship between vitamin D deficiency and urinary incontinence (UI) in children.

Materials and method: A survey was conducted to investigate UI in children with vitamin D deficiency. 100 randomly selected patients over 5 years of age with vitamin D levels below 30 ng / dl were included in the study. UI, constipation and encopresis were questioned.

Results: Fiftythree girls and 47 boys with a mean age of 10.1 (5-16) years were evaluated. The mean vitamin D level was found to be 15.42 (4.7-26.36) ng / dl. UI was found to be 20%, constipation 31% and encopresis 3% in children with vitamin D deficiency. In total, 40% of 100 patients had one or more of these symptoms

Conclusion: In our study, we found that an association between vitamin D deficiency and UI in children. Further studies on vitamin D in the pathogenesis and treatment of UI in children are needed.

Key words: Urinary incontinence; Vitamin D deficiency; Children

¹Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Bursa, Türkiye

Serpil SANCAR, Op. Dr.
Yasemin ÜSTÜNDAĞ, Doç. Dr.

İletişim:

Serpil Sancar, MD, Bursa Şehir Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 9750000
e-mail: sancar.serpil@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.12.2019
Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.659761

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):207-10
Bozok Med J 2020;10(1):207-10

Giriş

D vitamini yağda eriyen aktif metaboliti 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D) ile uzak organlarda reseptörler aracılığı ile etki eden bir ön hormondur. Başta kalsiyum metabolizması olmak üzere vücudumuzda pek çok metabolik yolda etkilidir. Aktif metaboliti 1,25(OH)2D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İnsan kas dokusunda bulunan D vitamini reseptörleri ile kas fizyolojisinde etkileri de bunlardan biridir (1,2). Detrusor kası üzerindeki etkilerinin araştırıldığı, deneysel çalışmalarda detrüsör kasında da D vitamini reseptörleri gösterilmiştir (3,4). Pelvik taban desteğinin ana bileşenlerinden biri olan pelvik taban kas kuvveti üzerindeki etkilerini, üriner ve fekal inkontinans ilişkilerini araştıran erişkin klinik çalışmaları vardır (1,5). D vitamini üriner inkontinans (Üİ) ilişkisi ile ilgili çocuk yaş grubunda bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın genel amacı D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ varlığı araştırılarak D vitamini Üİ ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma protokolü, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu (2011-KAEK-25 2019/08-12) tarafından onaylandı. Çalışmamıza çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran ve vitamin D düzeyi 30 ng /dl altında bulunan, sistemik ve kronik hastalığı bulunmayan, 5 yaş üzerinde çocuklar dahil edildi. D vitamini eksikliği olan rastgele seçilmiş 100 hasta, aynı araştırmacı tarafından, telefonla aranarak onam alındıktan sonra anket formu (Tablo 1) dolduruldu. Çalışma İnsan Denekleri İçeren Tıbbi Araştırmalar Helsinki Bildirgesi ile uyumlu oldu. Hastaların yaş, cinsiyet, D vitamini düzeyi, Üİ gece ve gündüz semptomları, kabızlık ve enkoprezis varlığı Microsoft Office excel tablosuna aktararak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan çocukların 53'ü kız, 47'si erkekti. Yaş ortalaması 10.1 (5-16) yıl olarak bulundu. D vitamini düzeyi ortalama 15.42 (4.7-26.36) ng/dl idi. Çalışmaya katılan hastaların 20'sinde (%20) gece Üİ semptomları vardı. Bu hastaların 5'inde gündüz Üİ eşlik ediyordu. Çocukların 31'inde kabızlık, 3'ünde

enkoprezis semptomları vardı. Pelvik taban kasları ile ilgili Üİ, kabızlık, enkoprezis semptomlarından bir ya da birkaçı hastaların %40'ında mevcuttu. Çalışma anket soruları ve hastaların demografik özellikleri tabloda sunuldu (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1: D vitamini eksikliği olan çocuklarda üriner inkontinans anket soruları

Soru 1: Çocuğunuz kaç yaşında?
Cevap:
Soru 2: Çocuğunuzun cinsiyeti?
A-Kız
B- Erkek
Soru 3: Çocuğunuzda idrar kaçırma şikayeti var mı?
A-Evet
B-Hayır
Soru 4: İdrar kaçırma şikayeti varsa ne zaman kaçırma oluyor?
A-Gece
B-Gündüz
Soru 5: Çocuğunuzda kabızlık şikayeti var mı?
A-Evet
B- Hayır
Soru 6: Çocuğunuzda kaka kaçırma şikayeti var mı?
A-Evet
B-Hayır
Soru 7: Bilinen bir hastalığı, sürekli kullandığı bir ilaç var mı?
A-Hayır
B- Evet (Hastalığı, kullandığı ilaçlar nelerdir?):

Tablo 2: Olguların demografik özellikleri ve bulgular

Yaş ortalaması (yıl)	10.1(5-16)
Cinsiyet (K/E)	53/47
D vitamini düzeyi ortalaması (ng/dl)	15.42 (4.7-26.36)
Üİ (n/%)	20 / %20
Kabızlık (n/%)	31/ %31
Enkoprezis (n/%)	3/ %3

TARTIŞMA

D vitamininin kas fizyolojisi üzerine etkileri ve D vitamini eksikliğinde kas kuvvetinde azalma bilinmektedir (1,2). Çalışmamız çocuklarda düşük D vitamini düzeyleri ile Üİ arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu D vitamininin düz kas ve çizgili kaslar üzerindeki etkileri nedeniyle Üİ patogenezinde rol oynayan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Üİ ile ilgili 2017'de yayınlanan derleme çalışmada; 7 yaşındaki çocukların yaklaşık% 10'u, 10 yaşındakilerin %5'i ve yetişkinlerin %0,5-1'i haftada üçten fazla Üİ semptomlarından etkilendiği bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda D vitamini düşük olan hastalarda Üİ %20 olarak bulunmuştur. Bu genel Üİ insidansından 2-4 kat daha fazladır. ICCS(International Children's Continence Society)'e (7) göre mesane ve barsak disfonksiyonu tanımlaması da pelvik taban kaslarını ortak etkileyen bir mekanizmaya yönlendirmektedir. Ayrıca bir kohort çalışmada Üİ hastalarında % 36 kabızlık görülmesi de ortak mekanizmayı desteklemektedir (6,8). Bu nedenle alt üriner sistem semptomları kabızlık, enkoprezis semptomları ile beraber değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda D vitamini düşük olan hastaların %31'inde kabızlık, %3'ünde enkoprezis vardı. Üİ ve kabızlık ya da enkoprezis birlikteliği ise % 12 bulundu. Tüm bu bulgular pelvik tabanı ortak etkileyen bir mekanizmayı düşündürmektedir. Bu anket çalışması D vitamininin de bunlardan birisi olduğu hipotezini desteklemektedir. Mesane fizyolojisi ile diyet ilişkisini Dallasso ve ark. incelemiş ve D vitamini alımı eksik olan kişilerde aşırı aktif mesane semptomlarının daha sık görüldüğünü tespit etmiştir. Her ne kadar vücudumuzdaki D vitamini diyet kaynaklı olmasa da çalışma aşırı aktif mesanede yetersiz D vitamini alımının etkili olduğunu vurgulamaktadır (9). Bir başka çalışmada D vitamini yetersizliği olan kadınlarda Üİ semptomlarının yaşam kalitesini daha fazla etkilediği sunulmuştur. Yeterli D vitamini serum seviyelerinin pelvik taban kas verimliliğinde bir artışa ve detrusor kasılma gücünde bir azalmaya neden olabileceği, bunun da Üİ epizodlarını azaltarak davranışçı tedaviye daha etkili bir yanıt alınmasını sağlayacağı değerlendirilmiştir (10). Çocuklarda D vitamini eksikliği ile Üİ arasında ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamız çocuklarda da benzer mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir.

D vitamini eksikliği olan kadınlarda Üİ ve kabızlık ve/veya enkoprezis gibi pelvik taban kaslarını ilgilendiren semptomları daha sık olduğunu gösteren veriler vardır (11,12). Ayrıca erkeklerde de D vitamini eksikliği ile alt üriner sistem semptomları arasında da ilişki olduğu yayınlar mevcuttur (3,13). Aydoğmuş ve arkadaşları ise premenapozal ve postmenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada bir ilişki olmadığını pelvik taban fonksiyonlarının pelvik taban kasları, bağ dokusu yapısı ve fonksiyonu, pelvik taban innervasyonu gibi bileşenlerinde önemli olduğu yorumunu yapmışlardır (14). Bizim anket çalışmamızda, D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ ve kabızlığın topluma göre daha sık olduğu değerlendirilmiştir. Çocuklarda D vitamini eksikliği ve Üİ ilişkisi açısından yapılmış öncül çalışmadır. Çocuklarda üriner inkontinans D vitamini eksikliğinin patofizyolojide yer alıp almadığı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak D vitamini eksikliği olan çocuklarda Üİ ilişkisi görülmüştür. Üİ olan hastalarda D vitamini düzeylerinin ölçülmesi ve düşük olan hastalarda replasman tedavisi sonrası inkontinans değerlendirmesi bu hipotezi destekleyici bir çalışma olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol.* 2010;115:795–803.
2. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Sta' helin HB, et al. In situ detection of the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19–24.
3. Crescioli C, Morelli A, Adorini L, Feruzzi P, Luconi M, Vannelli GB, et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:962–72.
4. Schro' der A, Colli E, Maggi M, Andersson KE. Effects of vitamin D(3) analogue in a rat model of bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2006;98:637–42.
5. Elshazly MA, Sultan MF, Aboutaleb HA, Salem SM, Aziz MS, Abd Elbaky TM et al. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in males above 50 years of age. *Urol Ann.* 2017;9 (2): 170-173.
6. Haid B, Tekgöl S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus.* 2017;3 (2-3):198-206.
7. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebek P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2014 Jun;191(6):1863-1865.e13

8. McGrath KH, Caldwell PHY, Jones MP. The frequency of constipation in children with nocturnal enuresis: A comparison with parental reporting. *J Paediatr Child Health*. 2008;44:19–27.
9. Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. Nutrient composition of the diet and the development of overactive bladder: a longitudinal study in women. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(3):204–10.
10. Parker-Autry CY, Burgio KL, Richter HE. Vitamin D status: a review with implications for the pelvic floor. *Int Urogynecol J*. 2012;23(11):1517–26.
11. Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, et al. A randomised, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab*. October 2010; 95(10):4643–51.
12. Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA, et al. Hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:1025–34.
13. Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Markland AD. Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: Results from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology*. 2011;78:1292-7.
14. Aydogmus H, Demirdal US. Vitamin D Deficiency and Lower Urinary Tract Symptoms in Women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:48–52.

KARACİĞER NAKLİ SONRASI HEPATİT B NÜKSÜNÜN ÖNLENMESİNDE KISA SÜRELİ DÜŞÜK DOZ HEPATİT B İMMÜNOGLOBULİNİ İLE NÜKLEOTİD ANALOĞU KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ

Efficacy of Combining Nucleotide Analog and Shorter Low Dose Hepatitis B Immunoglobulin Administration on Post-Transplant Hepatitis B Recurrence

Ümit ÖZÇELİK¹(0000-0003-1073-2494), Eryiğit EREN²(0000-0001-6705-4095), Tutkun TALİH³(0000-0003-3999-6733), Ömer V. ÖZOZAN²(0000-0001-5885-7865), Fatih ENSAROĞLU²(0000-0002-5474-8562)

ÖZET

Amaç: Hepatit B'ye bağlı siroz nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda hepatit B nüksünün önlenmesi için kısa süreli düşük doz hepatit B immünoglobulini ile nükleotid analogunun birlikte kullanımının etkinliğini belirlemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01 Aralık 2017 ile 01 Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi hastanelerinde Hepatit B'ye bağlı siroz veya hepatosellüler kanser nedeniyle karaciğer nakli yapılmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bulguları, ameliyat öncesi viral belirteçleri, hepatosellüler kanser varlığı, HBV DNA varlığı, kullanılan hepatit B immünoglobulin dozu, ameliyat sonrası HBsAg, Anti-HBs, HBV DNA düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 54±11 (aralık; 30-69) olan toplam 17 hasta (3 kadın, 14 erkek) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların tümünün ameliyat öncesi HBsAg'si pozitif, 2 tanesinin ise HBV DNA'sı pozitif. Ortalama takip süresi 16±3.3 ay (aralık; 12-22 ay) idi. Bu süreçte hiçbir hastada hepatit B nüksü gelişmedi.

Sonuç: Bu çalışmada kısa süreli düşük doz hepatit B immünoglobulini ile nükleotid analogu kombinasyonunun karaciğer nakli sonrası erken dönemde hepatit B nüksünü önlemede etkin olduğu görülmüştür. Bulgunun uzun dönem sonuçlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B immünoglobulini; Nükleotid analogu; Karaciğer nakli; Hepatit B nüksü

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the efficacy of low dose hepatitis B immunoglobulin and nucleotide analog combination for prophylaxis to prevent recurrent hepatitis B infection after liver transplantation.

Material and Methods: Patients with hepatitis B associated liver disease who underwent liver transplantation between 1 December 2017 and 1 September 2018 in Istanbul Aydın University Health Practice and Research Hospital and Istinye University Health Practice and Research Hospital retrospectively evaluated. Demographic data, preoperative viral markers, HBV DNA status, hepatocellular carcinoma status, dose of hepatitis B immunoglobulin, postoperative HBs Ag, Anti Hbs, HBV DNA levels were recorded.

Results: Totally 17 patients (3 women, 14 men) with a mean age of 54±11 (range; 30-69) were evaluated. All of the recipients preoperative HBs Ag were positive and HBV DNA was positive in only two recipients. Mean follow-up was 16±3.3 (range; 12-22) months. There were no hepatitis B recurrence in this period.

Conclusion: This study showed that combination of low dose hepatitis B immunoglobulin and nucleotide analog is an effective prophylaxis for recurrent hepatitis B infection for liver transplant recipients with HBV-associated liver disease. This conclusion should be supported with long term results.

Key words: Hepatitis B immunoglobulin; Nucleotide analog; Liver transplantation; Hepatitis B recurrence

¹İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstinye Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Ümit ÖZÇELİK, Dr. Öğr. Üyesi
Eryiğit EREN, Op. Dr.
Tutkun TALİH, Dr. Öğr. Üyesi
Ömer V. ÖZOZAN, Dr. Öğr. Üyesi
Fatih ENSAROĞLU, Uzm. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Ümit Özçelik, ,
İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp
Fakültesi Sağlık, Uygulama ve
Araştırma Merkezi Hastanesi, Genel
Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul,
Turkey,
Tel: +90 505 713 9779
e-mail:
dr_umit_ozcelik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 21.12.2019

Kabul tarihi/Accepted: 19.02.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.661595

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):211-16
Bozok Med J 2020;10(1):211-16

Giriş

Dünya üzerinde yaklaşık 257 milyon kişi Hepatit B virüsü (HBV) taşımaktadır (1). Tüm aşılama ve tedavi çabalarına rağmen HBV enfeksiyonu son dönem karaciğer hastalığı veya hepatosellüler karsinom (HCC) gelişmesi nedeniyle yılda 800 bin kişiden fazla insanın ölümüne sebep olmaktadır (1). Hepatit B enfeksiyonu Türkiye’de karaciğer hastalığı kaynaklı morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer nakli HBV’ye bağlı gelişen sirozun tek tedavi şeklidir. Türk toplumunda hepatit B virüsü yüzey antijeni (HBsAg) taşıma oranı yaklaşık %4 olarak saptanmıştır (2,3). Hepatosellüler karsinom saptanan hastaların yaklaşık %50’sinde kronik HBV enfeksiyonu mevcuttur (3). Hepatit B enfeksiyonuna bağlı son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalar Türkiye’de karaciğer nakli yapılan hastaların yaklaşık %40-50’sini oluşturmaktadır (3). Batı toplumlarında ve Amerika Birleşik Devletleri’nde ise bu oran sadece %5-10 arasındadır (3).

Karaciğer nakli sonrası HBV enfeksiyonunun nüksetmesi greft kaybına ve ölüme dek uzanabilen HBV ilişkili hepatite sebep olabilir (3). 1980’li yıllarda HBV’ye bağlı siroz karaciğer nakli için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi (1). Çünkü antiviral profilaksi olmadan karaciğer nakli sonrası HBV’nin nüksetme oranı %100’e yakın olup nakil sonrası ilk bir yılda mortalite oranı yaklaşık %50 idi (1,4). 1990’lı yılların başında HBV yüzey antijenine karşı geliştirilmiş poliklonal antikor olan hepatit B immünoglobulininin (HBIG) bulunması ile birlikte karaciğer nakli sonrası HBV nüksü oldukça azalmış ve sağkalım artmıştır (4). Her ne kadar etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da dolaşımdaki serbest virüsleri bağlayıp nötralize ettiği ve belki de enfekte olmuş hücrelerin lizise uğramasına sebep olduğu ve böylece hepatositlerin enfekte olmasını önlediği düşünülmektedir (4). Hepatit B immünoglobulininin bulunmasından sonra geliştirilen lamivudin (LAM), famsiklovir gibi oral nükleozid analogları ve adefovir (ADV), entekavir (ETV), tenofovir (TDF) gibi nükleotid analoglarının (NA) kullanıma girmesi ile daha etkin bir profilaksi sağlanmış ve HBV nüksü %10’un altına düşürülmüştür (4). Lamivudin (LAM) ilk geliştirilen nükleotid analogu olup HBIG ile kombinasyonunun sadece

LAM kullanımından daha üstün olduğu gösterilmiştir (4). Daha önceki yıllarda lamivudin, adefovir veya ikisi birlikte HBV profilaksisinde kullanılmış ancak düşük etkinlikleri ve %30-50 oranında ilaç direnci gelişmesi nedeniyle günümüzde artık kullanılmaları önerilmemektedir (3). Tenofovir ve entekavir gibi daha etkili yeni nesil nükleotid analoglarının geliştirilmesi ve HBIG ile kombine edilmesiyle HBV nüksü %5’in altına düşürülmüştür (4). Bununla birlikte HBIG’nin uzun dönem kullanımı yüksek maliyet ve ömür boyu aylık enjeksiyonlar gerektirmesi gibi çeşitli dezavantajlara sahiptir. Son dönemde HBIG’nin düşük dozda ve kısa süreli kullanımı ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir (4,5,6). Hatta bazı çalışmalarda yeni ve etkili nükleotid analogları kullanıldığında HBIG’ne gerek olmadığı bildirilmiştir (7,8,9).

Karaciğer nakli sonrası hepatit B nüksünü önlemek için çeşitli protokoller kullanılmakta ise de günümüzde düşük doz HBIG ve nükleotid analogu kombinasyonu en etkili ve maliyeti en uygun profilaksi şekli olarak kabul görmektedir (1,3,4,5,6,10,11). Biz de kliniklerimizde kısa süreli düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunu kullanmaktayız. Bu çalışma ile kullanmakta olduğumuz protokolün sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.12.2017-01.09.2018 tarihleri arasında İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ve İstinye Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanelerinde HBV’ye bağlı kronik karaciğer hastalığı veya HCC nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda 28.11.2019 tarihinde 2019/186 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların demografik bulguları, ameliyat öncesi viral belirteçleri, hepatosellüler kanser varlığı, HBV DNA varlığı, kullanılan hepatit B immünoglobulin dozu, ameliyat sonrası takipte HBsAg, Anti-Hbs, HBV DNA düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi tenofovir başlandı. Hepatit B profilaksisi HBV DNA düzeyine bakılmaksızın standart protokole bağlı kalınarak uygulandı. Kullandığımız protokole göre ameliyat günü anhepatik fazda 5000 IU/gün ünite (IU) ve sonrasında 5 gün boyunca 2000 IU/gün

HBIG (toplam 15000 IU) verildikten sonra ameliyat sonrası 7. günde HBsAg ve Anti-HBs düzeyi bakıldı. HBsAg negatif ve Anti-HBs düzeyi 100 IU/L üzerinde saptanırsa HBIG kesildi. HBsAg negatifleşmeyen veya Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altında olan hastalara bu şartlar sağlanıncaya kadar HBIG 2000 IU/gün devam edildi. Takipte ilk bir ay içerisinde her hafta, 1-3 ay arasında 2 haftada bir, üçüncü aydan sonra ise ayda bir HBsAg ve Anti-HBs düzeyi bakıldı, Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altına düşen hastalara 2000 IU HBIG rapel doz verildi. Ameliyat sonrası birinci yılda HBsAg ve HBV DNA bakıldıktan sonra HBIG kesildi ve sadece NA ile profilaksiye devam edildi. Birinci yıldan sonra HBsAg düzeyi 3 ayda bir bakıldı, Anti-HBs düzeyi bakılmadı. HBV DNA rutin takipte kullanılmadı. Sadece HBsAg pozitifleşen hastalarda bakılması planlandı.

Hastaların tümüne takrolimus (hedef kan düzeyi:8-10 ng/mL), mikofenolat mofetil (2x1gr) ve prednizolon ile standart immünosüpresyon protokolü uygulandı. Takrolimus kan düzeyi ilk üç aydan sonra 6-8 ng/mL aralığında olacak şekilde doz ayarlandı. Hastalar 20 mg/gün prednizolon ile taburcu edildi. Prednizolon takipte kademeli olarak azaltılarak 3 ay sonunda 5 mg/güne düşüldü ve 6. ayda tamamen kesildi. Mikofenolat mofetil ise tedavinin birinci yılında kesildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı 54±11 (aralık; 30-69) olan toplam 17 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 3'ü (%17.6) kadın, 14'ü (%82.4) erkekti. Tüm hastaların ameliyat öncesi HBsAg'si pozitif (ortalama 3675±1986 IU/mL) iken sadece 2 hastanın (%11.8) HBV DNA'sı pozitif (4669 ve 3992 IU/mL) idi. Tüm hastaların Anti-HCV'si negatif ve sadece bir hastanın (%5.9) Anti-HDV'si pozitif idi. Hastalardan altısı (%35.3) başvuru sırasında herhangi bir antiviral kullanmamaktayken 11 tanesi (%64.7) tenofovir kullanmaktaydı. Antiviral kullanmayan hastalara nakil öncesi tenofovir başlandı. Karaciğer nakli endikasyonu 9 hastada (%52.9) dekompanse siroz iken 8 hastada (%47.1) HCC idi. Ameliyat sonrası patoloji spesmenlerinin incelenmesi sonucunda 8 hastada HCC tanısı doğrulanırken kalan 9 hastada HCC saptanmadı. Hastaların ortalama MELD skoru 14.3±5.3 (aralık; 7-25) idi. Child-Pugh skorlamasına göre hastaların dokuzu (%52.9) Child A, yedisi (%41.2)

Child B, biri (%5.9) ise Child C idi. Hastalardan 12'sine (%70.6) canlı vericiden sağ lob karaciğer nakli yapılırken 5'ine (%29.4) kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Canlı vericilerden üçünün (%17.6) hepatit B core antikorunu (Anti-Hbc) pozitif iken geri kalan 14 donörün (%82.4) Anti-Hbc'si negatif idi. Hastaların demografik verileri ve preop hepatit markerları tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1: Karaciğer nakli yapılan hastaların demografik ve klinik verileri

Hastalar	Sayı	Yüzde (%)
Ortalama yaş	54	
Kadın/erkek oranı	3/14	17.6/82.4
Donör tipi (canlı/kadavra)	12/5	70.6/39.4
Ortalama HBsAg (IU/mL)	3675±1986	
HBV DNA varlığı	2/17	11.8
Anti HCV varlığı	0/17	0
Anti HDV varlığı	1/17	5.9
Anti HIV varlığı	0/17	0
Nakil endikasyonu		
Dekompanse siroz	9	52.9
HCC	8	47.1
Ortalama MELD skoru	14.3±5.3	
Child skoru		
Child A	9	52.9
Child B	7	41.2
Child C	1	5.9
Donör Anti Hbc varlığı	3/17	17.6

Ameliyat sonrası kullanılan HBIG dozu ortalama 19529±6653 (aralık; 15000-39000) IU olarak saptandı. Hastaların altısında (%35.3) ameliyat sonrası protokolde yer alan 15 bin IU HBIG verilmesi sonrasında HBsAg negatifleşti ve 100 IU/mL üzerinde Anti-HBs düzeylerine ulaşarak ek doz HBIG verilmesine gerek olmadı. Geri kalan hastalardan 7'sinde (%41.2) 20 bin IU altında HBIG (ortalama 17714±1380, aralık; 16000-19000) kullanılarak yeterli Anti-Hbs düzeyine ulaşılırken sadece 4 hastada (%23.5) 20 bin IU üzerinde HBIG (ortalama 29500±7141, aralık; 22000-39000) verilmesi gerekti. Ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif olan 2 hastanın ameliyat sonrası 30 bin ve 39 bin IU HBIG kullanılmasına ihtiyaç gösterdiği görüldü. Bu iki

hasta hariç 30 bin IU üzerinde HBIG kullanılmasına gerek olmadı. Verilen bu dozların neticesinde 17 hastadan 15'inde (%88.2) birinci aya ulaşıldığında Anti-Hbs düzeyi 100 IU/mL üzerinde saptandı ve rapel doz HBIG verilmesine gerek olmadı. Anti-Hbs düzeyi 100 IU/mL altında saptanan 2 hastaya (%11.8) ise 2000 IU HBIG verildi.

Ortalama takip süresi 16±3.3 ay (aralık; 12-22 ay) idi. Karaciğer nakli sonrası ilk bir yıl içerisinde yapılan kontrollerde Anti-HBs düzeyi 100 IU/L'nin altına düşen hastalara 2000 IU HBIG rapel doz verildi. Birinci yılda tüm hastaların HBsAg ve HBV DNA sonucu negatif saptandı. Birinci yıldan sonraki takip süresi boyunca hiçbir hastada HBsAg pozitifliği saptanmadı ve bu nedenle hiçbir hastaya HBV DNA bakılmadı. Takip süresi boyunca ameliyat öncesi HCC'si olan hiçbir hastada HCC nüksü görülmedi.

TARTIŞMA

Hepatit B immünoglobulininin kullanıma sunulması karaciğer nakli sonrasında HBV reaktivasyonunun önlenmesinde en önemli dönüm noktası olmuştur. Geçmişte sadece HBIG veya LAM monoterapisi ile greft sağkalımı anlamlı derecede artmış olsa da %30-40 oranında HBV nüksü görülmüştür (12). Buna ek olarak LAM monoterapisi HBV reverse transkriptaz mutasyonları sonucunda antiviral ilaç direnci gelişmesine sebep olmuştur (12). Sadece HBIG profilaksisi alan hastalarda ise HBV escape mutasyonları daha fazla görülmüş ve bu hastalarda de novo HBV enfeksiyonu görülmüştür (12). 1998'de ilk tanımlanmasından sonra yüksek doz HBIG ve LAM kombinasyonunun HBV nüksünü önlemede başarılı olduğu ve nüks oranının %5'in altında olduğu takip eden çalışmalarla da gösterilmiştir (12). Ancak bu tedavinin oldukça pahalı olması, düzenli kontrol ve parenteral enjeksiyonlar gerektirmesi nedeniyle düşük doz HBIG ve LAM kombinasyonları çalışılmış ve eşit derecede etkin olduğu gösterilmiştir (12). Günümüzde ise entekavir, tenofovir gibi yeni ve daha etkili antiviral ilaçların kullanıma girmesi ile bahsi geçen profilaksi yöntemleri tarihsel öneme haiz olmuştur. Zira HBIG ile ETV/TDF kombinasyonunun HBIG ile LAM kombinasyonuna göre HBV nüksünü önlemede daha başarılı olduğu (%1 vs %6.1) gösterilmiştir (5, 12). Hatta düşük doz HBIG ile

ETV/TDF kombinasyonunun HBV nüksünü önlemede yüksek doz HBIG ile LAM kombinasyonundan daha etkili olduğu da gösterilmiştir (12, 13). Hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda hem ETV hem de TDF'ye direnç gelişme oranı 5 yılda %2'nin altında saptanmıştır (12,14). Birçok erken dönem çalışma HBIG'nin uzun dönem kullanımını önerse de son yıllarda yapılan birçok çalışma HBIG'nin bir süre sonra güvenli bir şekilde kesilebileceğini ve tek başına ETV/TDF ile profilaksiye devam edilebileceğini göstermiştir (3,4,10,12,15-19).

Karaciğer nakli sonrası HBV nüksünün önlenmesinde HBIG'nin kullanım dozu ve süresi konusunda bir fikir birliği mevcut değildir ve birçok klinik hastaya özel yaklaşım sergilemeyi önermektedir. Radhakrishnan ve arkadaşları çalışmalarında HBV DNA'sı 100 IU/L'nin altında olan ve Anti-HIV ile Anti-HDV negatif olan karaciğer nakli alıcılarında ameliyat sonrası 6 günlük kısa dönem HBIG ve uzun süreli antiviral kullanımı ile oldukça başarılı sonuçlar bildirmişler ve 3 yılın sonunda HBV nüksü oranını %2.9 olarak bulmuşlardır (15). Chen ve arkadaşları ise ETV ile kombine edilmiş ameliyat sırasında verilen 2 adet yüksek doz (10 bin IU) HBIG kullanımı ile 50 hastalık serilerinde 3 yılın sonunda hiç HBV nüksü olmadığını bildirmişlerdir (18). HBV nüksünü önlemede başarılı olduğu gösterilen bir diğer yaklaşım ise düşük doz HBIG ve NA kombinasyonu ve sonrasında Anti-HBs seviyesini koruyucu düzeyde tutacak şekilde ihtiyaç halinde HBIG vermektir (20). Yeni nesil antiviral ilaçların kullanıma girmesi ile HBIG kullanılmadan sadece NA monoterapisi ile HBV nüksünün önlenmesini amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Gane ve arkadaşları ameliyat öncesi HBV DNA'sı negatif olan 28 hastada HBIG kullanmadan LAM + ADV ile 22 aylık takip sürecinde hiç HBV nüksü olmadığını bildirmişlerdir (8). 75 hastalık bir başka seride HBIG kullanılmadan sadece LAM + ADV veya ETV/TDF kullanıldığında 21 aylık takip sürecinde %8 (6/75) oranında HBV nüksü olduğu görülmüş ve HBV nüksüne bağlı herhangi bir ölüm saptanmamıştır (21). Yazarlar nüks gelişen 6 hastadan beşinin antiviral almayı bıraktığını birinde ise entekavir direnci geliştiğini bildirmiş olup nüks gelişen hastalarda HBV DNA saptanmadığını sadece HBsAg'nin pozitifleştiğini bildirmişlerdir (21). Fung ve arkadaşları ise 362 hastalık serilerinde NA monoterapisi ile 8 yıllık takip süresi sonunda hastaların %98'inde HBV DNA'nın

negatif saptandığını bildirmişlerdir (7). Aynı grup ETV monoterapisi altında olan HBsAg pozitif/HBV DNA negatif karaciğer nakli alıcılarına yapılan karaciğer biyopsilerinde HBV'ye bağlı hepatit görülmediğini ve HBsAg için immünohistokimyasal boyama ile pozitif boyanma saptanmadığını bildirmişlerdir (22). Yine aynı grup 165 hastalık başka bir çalışmada 8 yıllık takip sonunda ETV monoterapisi ile HBsAg'nin hastaların %92'sinde, HBV DNA'nın ise hastaların tümünde negatif olduğunu bildirmişlerdir (9). Bu bulgu Cholangitis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HBIG kesildikten sonra sadece NA monoterapisi ile HBV/HDV nüskünün etkin bir biçimde önlendiğini bildirerek desteklenmiş ancak karaciğer nakli sonrası bir süre daha HBIG kullanılması önerilmiştir (19).

Günümüzde birçok klinik karaciğer nakli öncesi HBV DNA'sı negatif olan hastalarda HBIG kullanmadan sadece NA monoterapisi ile HBV profilaksisini yeterli kabul etmektedir (12). Ancak ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif olan, nakil öncesi HCC varlığı bilinen, HIV ve HDV ile beraber HBV enfeksiyonu olan, önceden bilinen antiviral ilaç direnci olan ve ilaç kullanımına uyumsuzluk gösteren hastalar için HBIG kullanılması önerilmektedir (12). Bununla birlikte HBIG'nin ne kadar bir süre kullanılacağı ise hala tartışmalı olup genellikle HBsAg ve HBV DNA seviyelerinin takibi ile karar verilmesi önerilmektedir (12). Fung ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise önceden LAM direnci olan kronik hepatit B'li karaciğer nakli hastalarında NA monoterapisi ile 10 yılın sonunda %91 oranında HBsAg negatifliği bildirilmiştir (23). Aynı çalışmada hastaların %72'sinin ameliyat öncesi HBV DNA'sı pozitif iken birinci yılın sonunda hastaların %91'inde HBV DNA negatif saptanmış, bu oran 5. yılda ve 8. yılda ise %100 olarak bulunmuştur (23). Hastaların 12 yıllık sağkalımı %87 olup HBV nüsküne bağlı herhangi bir mortalite saptanmamıştır (23). Bütün bu bulgulara rağmen HBIG kullanımının karaciğer nakli sonrası rejeksiyon ve HCC nüsk oranlarını azaltmak gibi ek katkıları olduğu da bildirilmiştir (12, 24-26).

Kliniklerimizde kronik hepatit B'si olan karaciğer nakli alıcılarında nakil sonrası HBV nüskünü önlemek için düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunu kullanmaktayız. Çalışmamızda toplam 17 hasta ortalama 16 ay boyunca

takip edildi ve hiçbir hastada HBV nüskü görülmedi. Yine takip süresi boyunca ameliyat öncesi HCC'si olan hiçbir hastada HCC nüskü görülmedi. Uzun dönem sonuçları ile teyit edilmesi gerekse de bu çalışma ile kullanmakta olduğumuz protokolün karaciğer nakli sonrası HBV nüskünü önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olması ve ortalama 16 ay gibi kısa süreli bir veriyi yansıtmasıdır. Bu nedenle kullandığımız protokolün daha geniş hasta sayısı ile uzun dönem sonuçları tekrar değerlendirilmelidir.

Hepatit B immünoğlobulinin karaciğer nakli sonrası yüksek dozda ve ömür boyu standart profilaksi şeklinde verilmesinin ülke ekonomisine yaratacağı mali yük göz önüne alındığında kısa süreli düşük doz HBIG ve NA kombinasyonunun ülkemiz açısından da en uygun yöntem olduğu aşikârdır.

Sonuç olarak günümüzde karaciğer nakli sonrası HBV nüskünü önlemede düşük doz HBIG ve yeni nesil oral antiviral ilaçlarla profilaksi dünya çapında kabul görmüş en etkili seçenek olup HBIG'nin nakil sonrası birinci yıldan sonra kesilerek profilaksiye NA monoterapisi ile devam edilmesi güvenilir ve uygun maliyetlidir.

KAYNAKLAR

1. Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis*. 2019 Feb;21(1):e12997. doi: 10.1111/tid.12997.
2. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015 July;21(11):1020-1026.
3. Idilman R, Akyildiz M, Keskin O, Gungor G, Yilmaz TU, Kalkan C, et al. The long-term efficacy of combining nucleos(t)ide analog and low-dose hepatitis B immunoglobulin on post-transplant hepatitis B virus recurrence. *Clin Transplant* 2016 Oct;30(10):1216-1221. doi: 10.1111/ctr.12804.
4. Lens S, García-Eliz M, Fernández I, Castells L, Bonacci M, Mas A, et al. Shorter hepatitis B immunoglobulin administration is not associated to hepatitis B virus recurrence when receiving combined prophylaxis after liver transplantation. *Liver Int*. 2018 Nov;38(11):1940-1950. doi: 10.1111/liv.13858.
5. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review.

- Am J Transplant. 2013 Feb;13(2):353-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04315.x.
6. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):931-7.
7. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):942-8. doi: 10.1038/ajg.2013.111.
8. Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2013 Mar;19(3):268-74. doi: 10.1002/lt.23600.
9. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1036-1044. doi: 10.1002/hep.29191.
10. Akcam AT, Ulku A, Rencuzogullari A, Eray IC, Okoh A, Kuran S, et al. Antiviral Combination Therapy With Low-Dose Hepatitis B Immunoglobulin for the Prevention of Hepatitis B Virus Recurrence in Liver Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2015 Jun;47(5):1445-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.018.
11. Onoe T, Tahara H, Tanaka Y, Ohdan H. Prophylactic management of hepatitis B viral infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):165-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.165. Review
12. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, et al. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol*. 2018 Mar 27;10(3):352-370. doi: 10.4254/wjh.v10.i3.352. Review.
13. Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2010 Aug 1;12(4):292-308. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00470.x. Epub 2009 Nov 24. Review.
14. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):422-30. doi: 10.1002/hep.23327.
15. Radhakrishnan K, Chi A, Quan DJ, Roberts JP, Terrault NA. Short Course of Postoperative Hepatitis B Immunoglobulin Plus Antivirals Prevents Reinfection of Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):2079-2082. doi: 10.1097/TP.0000000000001786.
16. Wesdorp DJ, Knoester M, Braat AE, Coenraad MJ, Vossen AC, Claas EC, et al. Nucleoside plus nucleotide analogs and cessation of hepatitis B immunoglobulin after liver transplantation in chronic hepatitis B is safe and effective. *J Clin Virol*. 2013 Sep;58(1):67-73. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.035. Epub 2013 Jul 20.
17. Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, Martin P, Pungpapong S, Schiano T, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jun;19(6):594-601. doi: 10.1002/lt.23628. Epub 2013 Apr 9.
18. Chen G, Liu H, Hu ZQ, Bai JH, Liu QY, Zhao YP, et al. A new scheme with infusion of hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus recurrence among liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;27(8):901-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000388.
19. Cholongitas E, Goulis I, Antoniadis N, Fouzas I, Imvrios G, Giakoustidis D, et al. Nucleos(t)ide analog(s) prophylaxis after hepatitis B immunoglobulin withdrawal against hepatitis B and D recurrence after liver transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2016 Oct;18(5):667-673. doi: 10.1111/tid.12575. Epub 2016 Sep 7.
20. Hu TH, Chen CL, Lin CC, Wang CC, Chiu KW, Yong CC, et al. Section 14. Combination of entecavir plus low-dose on-demand hepatitis B immunoglobulin is effective with very low hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014 Apr 27;97 Suppl 8:S53-9. doi: 10.1097/01.tp.0000446278.43804.f9.
21. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Taneja S, Kumar A. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2013 Sep;19(9):1030-5. doi: 10.1002/lt.23692. Epub 2013 Aug 18.
22. Fung J, Lo R, Chan SC, Chok K, Wong T, Sharr W, et al. Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone. *Liver Transpl*. 2015 Dec;21(12):1504-10. doi: 10.1002/lt.24218.
23. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Sin SL, Cheung TT, et al. Oral Nucleos(t)ide Analogs Alone After Liver Transplantation in Chronic Hepatitis B With Preexisting rt204 Mutation. *Transplantation*. 2017 Oct;101(10):2391-2398. doi: 10.1097/TP.0000000000001883.
24. Couto CA, Bittencourt PL, Farias AQ, Lalle MP, Cançado EL, Massarollo PC, et al. Human polyclonal anti-hepatitis B surface antigen immunoglobulin reduces the frequency of acute rejection after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 Nov-Dec;43(6):335-7.
25. Wong SY, Levitsky J. Chronic rejection related to hepatitis B immunoglobulin discontinuation in a liver transplant recipient. *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):e104-6. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01334.x. Epub 2011 Sep 8.
26. Lee EC, Kim SH, Lee SD, Park H, Lee SA, Park SJ. High-dose hepatitis B immunoglobulin therapy in hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA/hepatitis B e antigen-positive patients after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Apr 14;22(14):3803-12. doi: 10.3748/wjg.v22.i14.3803.

VİTİLİGO TANILI HASTALARDA İNTERFERON-GAMMA/ İNTERLÖKİN-10 ORANININ HASTALIK AKTİVİTESİ VE YAYGINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

The Relationship Between Interferon-gamma / Interleukin-10 Rate with Disease Activity and Enlargement in Vitiligo Patients

Gözde Emel GÖKÇEK¹ (0000-0003-1067-6795), Eda ÖKSÜM SOLAK² (0000-0002-1362-7801),
Demet KARTAL² (0000-0002-5502-7716), Murat BORLU² (0000-0003-0824-490X), Salih Levent ÇINAR²
(0000-0002-3708-2412)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada vitiligolu hastaların serumlarında proinflatuvar karakterde olan interferon-gamma (IFN- γ) ve antiinflatuvar karakterde olan interlökin (IL)-10 seviyeleri ve bu sitokinlerin birbiriyle olan oranı; bunların hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya klinik olarak vitiligo tanısı konulan 42 hasta ve 42 kontrol alındı. Serum IFN- γ , IL-10, antinükleer antikor (ANA), C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ölçüldü; vitiligo alan şiddet indeksi (VASI) ve vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) değerleri hesaplandı ve uygun istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında IFN- γ , IL-10, ANA, CRP seviyeleri ve IFN- γ / IL-10 oranı açısından anlamlı fark bulunmadı. VASI > 200 (yaygın tutulumlu hastalar) olan hastalarla, kontrol grubu karşılaştırıldığında IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p= 0,02). VIDA > 2 (son 6 ayda yeni lezyon çıkışı olan, aktif hastalar) hastalarda IL-10 seviyeleri arasında yapılan korelasyon analizinde serum IL-10 değerinin pozitif yönde etkilendiği gözlemlendi (p= 0,028; r= 0,656). Hastalık süresinin IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildiğinde korelasyon saptandı (p= 0,034). Bu korelasyonun negatif yönde orta derecede ilişkili olduğu saptandı (r = -0,502). IFN- γ / IL-10 oranı VASI > 200 olan hastalar ile VIDA > 2 olan hastalarda kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0,04; p= 0,018).

Sonuç: Çalışmamızda en çok dikkat çeken sonuç, IL-10 seviyesinin hastalığın aktif döneminde ve yaygın tutulumlu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmasıydı. Bu çalışma, yüksek sitokin seviyelerinin, melanosit hasarının daha geniş alanlarda gözlenmesinin nedeni olduğunu ve vitiligo patogenezinde otoimmün sürecin önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Vitiligo ; Gama- interferon ; İnterlökin-10

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate whether the levels of interferon-gamma (IFN- γ) which have proinflammatory character, interleukin (IL)-10 which have antiinflammatory character and the ratio of these cytokines with each other are related to the prevalence and activity of the disease.

Materials and Methods: The study included 42 patients with clinically diagnosed vitiligo and 42 controls. Serum IFN- γ , IL-10, antinuclear antibody (ANA), C-reactive protein (CRP) levels were measured; vitiligo area severity index (VASI) and vitiligo disease activity score (VIDA) were calculated and appropriate statistical analyzes were performed.

Results: There was no significant difference between the patient and control groups in terms of IFN- γ , IL-10, ANA, CRP levels and IFN- γ / IL-10 ratio. There was a significant difference between IL-10 values in patients with VASI > 200 (patients with diffuse involvement) and control group (p = 0,02). In the correlation analysis between IL-10 levels in VIDA > 2 (active patients with new lesion emergence in the last 6 months), a positive effect of serum IL-10 value was observed (p = 0,028; r = 0,656). There was a correlation between the duration of disease and IL-10 (p = 0,034). This correlation was found to be moderately correlated negatively (r = -0,502). IFN- γ / IL-10 ratio was significantly higher in patients with VASI > 200 and patients with VIDA > 2 compared to control (p = 0,04; p = 0,018).

Conclusion: The most striking result in our study was that IL-10 levels were significantly higher in patients with active involvement and widespread involvement. This study demonstrated that high cytokine levels are the cause of melanocyte damage observed in larger areas and that autoimmune processes contribute significantly to the pathogenesis of vitiligo.

Key words: Vitiligo; Gama-interferon ; Interleukin-10

¹Kayseri Devlet Hastanesi
Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Gözde Emel GÖKÇEK, Uzm. Dr.
Eda ÖKSÜM SOLAK, Dr. Öğr. Üyesi
Demet KARTAL, Doç. Dr.
Murat BORLU, Prof. Dr.
Salih Levent ÇINAR, Doç. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Gözde Emel GÖKÇEK
Hastanesi Dermatoloji Polikliniği,
Kayseri, Türkiye

Tel: 05544594284

e-mail:

gozdegorek89@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.01.2020

Kabul tarihi/Accepted: 15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.669648

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):217-26

Bozok Med J 2020;10(1):217-26

GİRİŞ

Vitiligo değişik büyüklükte ve sayıda, keskin sınırlı, süt beyazı renkte yamalar şeklinde görülen, melanosit yıkımı ile karakterize bir deri hastalığıdır (1). Her iki cinsten eşit olarak görülmektedir. Prevalansı % 1-2 arasında olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda insidansı %0,14-8,8 aralığında bildirilmiştir (1). Türkiye’de ise bu oran %0,15-0,32 arasındadır (2). Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, sıklıkla 10-30 yaşları arasında başlar. Ailesel vakalar görülebilmekle birlikte, kalıtımı klasik Mendel paternine uymamaktadır. Vitiligolu hastaların yaklaşık olarak %20’sinin, en az bir vitiligolu birinci derece akrabası bulunmaktadır. Vitiligolu kişilerin birinci derece akrabalarında ise vitiligo gelişme riski 7-10 kat artmıştır (3).

Vitiligoyu başlatıcı veya ağırlaştırıcı çeşitli çevresel faktörler vardır. Psikojenik stres en sık başlatıcı sebep olarak gözükmektedir. Bazı hastalar, hastalığının başlangıcını iş kaybı, aile bireyi kaybı, kaza, hastalık veya bunlar gibi major stres yaratabilecek nedenlere bağlamaktadırlar (4). Vitiligoyu tetikleyebilecek bir diğer faktör de fiziksel stres, yani travmadır. Kutanöz hastalıkları olan bireylerde ‘travmatize olan etkilenmemiş deri alanlarında da lezyonların gelişmesi’ olarak tanımlanan bu olayın adı ‘Koebner fenomeni’dir. Fiziksel (yara, kesi, kaşıyarak olma), mekanik (friksiyon), kimyasal/termal (yanık ve güneş yanığı), alerjik veya iritan reaksiyonlar (kontakt dermatit, aşılama, dövme), kronik baskı, inflamatuvar dermatozlar (psoriasis) ve tedaviler (radyoterapi, fototerapi, topikal immünoterapi) gibi koebner fenomenini tetikleyen çok değişik travma çeşitleri mevcuttur.

Vitiligonun patogenezi aydınlatmak için çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve birçok farklı hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar; nöral, otoimmün ve otositotoksik hipotezlerdir. Bu hipotezler, melanositlerin ya vitiligo patogenezi primer hedef olarak ya da daha az spesifik bir hedef olarak farklı biyolojik olayların sonucunda yıkıma uğradığını ileri sürmektedir.

Sitokinler, inflamasyonda anahtar rol oynayan ; interferon (IFN)’lar, interleükin (IL)’ler ve çeşitli koloni stimüle edici faktörleri içeren protein molekülleridir.

Sitokin imbalansı ya da eksikliği, otoimmün hastalıkların patogenezi ve şiddetinde önemli rol oynamaktadır. IL 6-8-10-12, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri, birçok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur. IL-10, genellikle antiinflamatuvar ve immünosüpresif etkileri olan bir sitokindir. Bununla birlikte IL-10’un, son zamanlarda insan ve farelerde IFN- γ üretimini ve doğal öldürücü hücreler ile sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu artırarak, proinflamatuvar etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, IFN- γ ’nın artmış seviyeleri apoptozisi indükler ve otoimmün mekanizmalarda melanosit hücre ölümüne neden olur. Bu çalışmanın amacı, vitiligo tanısı almış hastalarda IFN- γ gibi proinflamatuvar ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılması, sitokin düzeylerinin hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile ilişkisinin belirlenmesi, sitokin seviyelerinin oranının hastalığın aktif veya stabil döneminde farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesidir. Çalışmamızda inflamatuvar hücresel cevabın tetikleyicisi olan IFN- γ ’nın vitiligolu hastalarda yüksek, antiinflamatuvar mekanizmaları düzenleyen IL-10’un ise düşük olacağı düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak; bu sitokinlerin oranı ile vitiligo şiddeti ve aktivitesi arasında ilişki olup olmadığı ve eğer ilişki varsa, bunun hastalık riskini göstermesi açısından bir immünojenik marker olarak kullanıp kullanılmayacağı araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine Mart 2017 ve Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran 22 kadın ile 20 erkek hasta grubu ve 21 erkek ile 21 kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 84 gönüllü dahil edildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu’ndan onay alındı. Prospektif olarak yapılan çalışmada, gönüllülere yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve hepsinin yazılı onamları alındı.

On sekiz yaş ve üzeri olan, hem vitiligolu hem sağlıklı gönüllüler için herhangi bir metabolik hastalığı ya da deri hastalığı olmayan, sitokin profilini değiştirebileceği için vitiligolu grupta son 6 ay içinde topikal ya da sistemik herhangi bir tedavi almamış hastalar ve yine sitokin profilini değiştirebileceği için hem hasta hem

de kontrol grubunda alkol ve / veya sigara kullanmayan gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin ayrıntılı anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve hasta grubunun wood ışığı muayenesi ile depigmente lezyonları görülerek, hastalık tanıları kesinleştirildi.

Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile hikayesi, eşlik eden diğer hastalıklar, en son ne zaman tedavi aldıkları açısından sorgulandı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için vitiligo hastalık aktivite skoru (VIDA) ve yaygınlığını değerlendirebilmek amacıyla ise vitiligo alan şiddet indeksi (VASI) değerleri hesaplandı. Çalışma kapsamındaki 84 gönüllüden IFN- γ ve IL-10 için serum örneği alındı ve inflamatuvar süreci göstermede katkısı olabileceği düşünülerek C-reaktif protein (CRP) ve otoimmün süreci göstermeye katkıda bulunabileceği düşünülerek antinükleer antikor (ANA) değerleri de ölçüldü. IFN- γ ve IL-10 ölçümü için, Elabscience marka USA menşeli Human ELISA kitleri kullanıldı. Kullanılan ELISA kitinin çalışma prensibi, sandviç ELISA metodu şeklindeydi.

Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, ortanca, standart sapma ve sayı ile yüzde kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği görüldü. İki bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için, veriler normal dağılmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç bağımsız gruba ilişkin sayısal değerlerin karşılaştırılması için ise, veriler normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyon hesaplamaları, sayısal değerler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon katsayısı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olacak şekilde kabul edildi ve istatistiksel değerlendirme SPSS 22.0 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda vitiligo tanısı alan, yaşları 18 ile 64 (ortalama yaş 38 ± 4) arasında değişen 42 hasta ve yaşları 20 ile 53 (ortalama yaş 41 ± 5) arasında değişen 42 kontrol toplam 84 gönüllü değerlendirildi. Hasta grubunun 22'si kadın (%52,3), 20'si erkek (% 47,7), kontrol grubunun ise 21'i kadın (%50), 21'i erkek (%50) ti. Hastaların 3 tanesinde (%7,14) birinci derece akrabada vitiligo öyküsü mevcuttu. Hastalık süreleri

erkeklerde ortalama 41 ay, kadınlarda ortalama 32 ay olmak üzere, genel hasta popülasyonunda 36 ay idi. Ortalama hastalık süresi, kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılıkta değildi ($p=0,889$).

Hasta grubunda serum IFN- γ median değeri $278.4 \pm 199,5$; kontrol grubunda ise $204.3 \pm 163,87$ olarak ölçüldü. Hasta grubundaki IFN- γ median değeri, kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 1). Serum IFN- γ ve vitiligo yaygınlığını gösteren VASI değerleri arasında korelasyon olmadığı görüldü ($p=0,539$). Bununla birlikte, IFN- γ ve hastalık aktivitesini gösteren VIDA değerleri arasında da korelasyon olmadığı görüldü ($p= 0,068$) (Tablo 2). VASI ve VIDA değerleri ile IFN- γ arasında beklenen korelasyon gözlenmediği için, VASI > 200 olan (yaygın tutulumlu hastalar) ve VIDA > 2 olan (hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalar) ile yapılan analizler tekrarlandı. VASI > 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında IFN- γ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,899$). VIDA > 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IFN- γ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,675$). VASI > 200 ve VASI < 200 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak, IFN- γ ile yapılan analizler tekrarlandı. Serum IFN- γ değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0,484$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak, IFN- γ ile yapılan analizler tekrarlandı. Serum IFN- γ değerleri için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,508$). VASI > 200 , VASI < 200 olan hastalar ve kontrol grubunda IFN- γ düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,804$) (Tablo 3). VIDA > 2 , VIDA < 2 olan hastalar ve kontrol grubu arasında IFN- γ düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p= 0,804$) (Tablo 4). Serum IFN- γ ile VASI ($p= 0,539$) ve VIDA ($p= 0,068$) arasında ise korelasyon analizinde ilişki saptanmadı (Tablo 2). Hastalık süresinin, serum IFN- γ üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü ($p= 0,248$) (Tablo 5). Hasta grubunda serum IL-10 median değeri $17.35 \pm 14,33$; kontrol grubunda ise IL-10 median değeri $37.5 \pm 20,06$ olarak ölçüldü. Kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen,

bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,200$) (Tablo 1). Serum IL-10 ve VASI değerleri arasında ise korelasyon olduğu görüldü ($p = 0,031$). Bu korelasyonun, negatif yönde orta düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($r = -0,509$) (Tablo 2). Serum IL-10 ve VIDA değerleri arasında ise korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,079$) (Tablo 2). VASI > 200 (yaygın tutulumlu hasta) olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,02$). VIDA > 2 (hastalığı son 6 aydır aktif olan hasta) olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,097$). VASI > 200 ve VASI < 200 olan hastalar iki gruba ayrılarak yapılan analizler tekrarlandığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,103$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olan hastalar iki gruba ayrılarak yapılan analizler tekrarlandığında, IL-10 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,706$). VASI > 200, VASI < 200 olan hastalar ve kontrol grubunda IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde, üç grup arasında IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık bulundu ($p = 0,011$) (Tablo 3). VIDA > 2, VIDA < 2 olan hastalar ve kontrol grubunda IL-10 düzeyleri analiz edildiğinde, üç grup arasında IL-10 değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,026$) (Tablo 4). VASI ve VIDA değerleri ile IL-10 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde, VASI değerleri arttıkça IL-10'un negatif yönde etkilendiği gözlemlendi ($p = 0,031$; $r = -0,509$). Bununla birlikte, VIDA değeri 2 ve üzeri olan, yani hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalarda da, serum IL-10 değerinin pozitif yönde etki etkilendiği gözlemlendi ($p = 0,028$; $r = 0,656$) (Tablo 2). Hastalık süresi ile IL-10 değerleri arasında korelasyon saptandı ($p =$

0,034). Bu korelasyonun negatif yönde orta derecede ilişkili olduğu gözlemlendi ($r = -0,502$) (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubunda, IFN- γ / IL-10 oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,014$). Hasta grubunda VASI ile IFN- γ / IL-10 oranı arasında korelasyon analizi yapıldığında, korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,539$) (Tablo 2). VIDA değerleri ile IFN- γ / IL-10 oranı arasında da korelasyon olmadığı görüldü ($p = 0,809$) (Tablo 2). VASI > 200 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,04$). VIDA > 2 olan hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranı arasında ise anlamlı farklılık bulundu ($p = 0,018$). VASI > 200 ve VASI < 200 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak tekrarlanan analizlerde, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,104$). VIDA > 2 ve VIDA < 2 olmak üzere hastalar iki gruba ayrılarak tekrarlanan analizlerde, gruplar arasında IFN- γ / IL-10 oranlarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,688$). Hastalık süresinin IFN- γ / IL-10 üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirildi ve bu parametrelerin birbiriyle korele olmadığı görüldü ($p = 0,915$) (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubunda, otoimmünite parametrelerinden olan ANA da çalışıldı. Her iki grupta da ANA (+)'liği %12 olarak bulundu, gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Hasta grubunda, CRP median değeri $2,08 \pm 2,98$, kontrol grubunda ise $1,65 \pm 3,04$ olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,195$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında IFN- γ , IL-10 ve CRP değerleri

	Hasta Medyan(min-max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min-max) $\bar{x} \pm ssp$	p
IFN- γ	278,4(39,5-662,5) 300,39 \pm 199,5	204,3(36,2-532,6) 249 \pm 163,87	0,200
IL-10	17,35(10,5-69,7) 21,89 \pm 14,33	37,5(10,7-81,8) 37,49 \pm 20,06	0,200
CRP	2,08(0,28-11,40) 2,93 \pm 2,98	1,65(0,24-12) 2,64 \pm 3,04	0,195

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; CRP: C-reaktif protein

Tablo 2. Hasta grubunda VASI, VIDA skorları ile serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin korelasyon analizi

	IFN- γ		IL-10		IFN- γ / IL-10	
	r	p	r	p	r	p
VASI	-0,119	0,539	-0,509	0,031	0,252	0,313
VIDA	0,343	0,068	0,425	0,079	0,061	0,809
VASI>200	-0,282	0,193	-0,407	0,167	-0,109	0,723
VIDA>2	0,382	0,131	0,656	0,028	-0,202	0,551

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VASI: vitiligo alan şiddet indeksi; VIDA: vitiligo hastalık aktivite skoru

Tablo 3. VASI<200, VASI>200 olan hasta ve kontrol grubunda serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin karşılaştırması

	VASI<200 hasta Medyan(min- max) $\bar{x} \pm ss$	VASI>200 hasta Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN- γ	173,10(20,1- 562,7) 215,30 \pm 199,78	213,80(16,4-706) 270,50 \pm 216,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	18,70(15,1-69,7) 33,14 \pm 23,56	16,20(10,5-30,7) 17,56 \pm 5,74	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,011
IFN- γ /IL-10	11,28(2,52-16,76) 9,20 \pm 6,33	16,50(1,44-47,66) 19,43 \pm 13,21	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,016

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VASI: vitiligo alan şiddet indeksi

Tablo 4. VIDA<2, VIDA>2 olan hasta ve kontrol grubunda serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin karşılaştırması

	VIDA<2 hasta Medyan(min- max) $\bar{x} \pm ss$	VIDA>2 hasta Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	Kontrol Medyan (min- max) $\bar{x} \pm ss$	p
IFN- γ	179,15(20,1- 520,3) 214,51 \pm 171,73	213,80(16,4-706) 290,54 \pm 234,33	195,40(26-675,4) 247,01 \pm 174,140	0,804
IL-10	17,10(13,9-19,1) 16,5 \pm 1,93	18,70(10,5-69,7) 25,32 \pm 17,71	34,25(9,8-81,8) 36,107 \pm 20,147	0,026
IFN- γ /IL-10	12,78(2,59-30,43) 14,33 \pm 10,34	16,24(1,44-47,66) 18,03 \pm 13,90	7,22(0,81-36,94) 8,105 \pm 7,07	0,044

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin; VIDA: vitiligo hastalık aktivite skoru

Tablo 5. Hastalık süresi ile serum IFN- γ , IL-10 ve IFN- γ / IL-10 değerlerinin korelasyon analizi

	Hastalık süresi	
	r	p
IFN-γ	-0,221	0,248
IL-10	-0,502	0,034
IFN-γ / IL-10	-0,027	0,915

IFN- γ : İnterferon-gamma; IL: İnterlökin

TARTIŞMA

Çalışmamızda yaptığımız sitokin düzeyleri ölçümlerinin sonucunda, IFN- γ 'nın vitiligo lezyonlarının yaygınlığı ile de, hastalığın aktivitesi ile de ilişkili olmadığı sonucuna vardık.

Ala ve arkadaşları (ark.), 130 vitiligolu hasta ve 150 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, son 3 ay içinde sadece sistemik tedavi almayan vitiligolu hastaları çalışmaya dahil etmişler ve hasta grubunda IFN- γ seviyelerini kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulmuşlar (5). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda IFN- γ seviyelerinde fark saptamadık. Bunun nedeni, son 6 ay içinde hem topikal ya da hem de sistemik tedavi almış hastaları dahil etmediğimizden dolayı olabilir. Bununla birlikte, aktif vitiligo hastalarında stabil durumdaki hastalara kıyasla, artmış IFN- γ seviyesi gözlemlenmişler. Fakat hastalık aktivitesini bizim çalışmamızdaki gibi VIDA hesaplayarak ölçmek yerine, son 6 ay içinde lezyon çıkışı tarifleyen hastaları 'aktif', son 6 ay içinde lezyon çıkışı tariflemeyen hastaları ise 'stabil' olarak kabul etmişler.

Başka bir çalışmada, 517 vitiligolu hasta ve 881 kontrol grubunda, hem IFN- γ gen polimorfizmi çalışılmış, hem de serumdan ELISA tekniği ile IFN- γ düzeyi ölçülmüş. Hasta grubu, son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olanlar 'aktif'; son 6 aydır yeni lezyon çıkışı olmayanlar 'stabil' olarak iki gruba ayrılmış (6). Hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede yüksek IFN- γ konsantrasyonları bulunmuş. Aynı zamanda aktif vitiligosu olan hastalarda, stabil vitiligosu olan hastalara kıyasla, anlamlı derecede yüksek IFN- γ düzeyleri bulunmuş. Bu iki sonuç da bizim sonuçlarımızdan farklı olmakla birlikte, hastaların tedavi alıp almadığı

belirtilmemiş, ayrıca hasta ve kontrol grubunda alkol ve sigara kullanımı dışlama kriteri olarak kullanılmamış, bu nedenle farklı sonuçlar elde etmiş olabiliriz.

Singh ve ark.'nın 90 vitiligolu hasta ve 90 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada ise, hastaların tedavi durumları sorgulanmamış, sadece otoimmün hastalığı ya da deri hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve hasta grubunda IFN- γ düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. IFN- γ düzeyi düşüklüğü, vitiligoda bilinmeyen bir antijene karşı zayıf hücre immünitesi olması şeklinde yorumlanmış (7).

Thembre ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise çalışmaya üç grup alınmış. Grup 1'de , 60 aktif- 20 stabil vitiligo hastası; grup 2'de, darbant uvb ile tedavi edilmiş 25 vitiligo hastası; grup 3'de, 70 sağlıklı kontrol bulunmaktaymış (8). Gruplar arasında, IL-10, IL-13, IL-17A ve transforming growth factor- β 1 konsantrasyonlarında anlamlı farklılık bulunmuş ancak IL-2 ve IFN- γ için, bizim çalışmamıza benzer şekilde, gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiş. Ayrıca grup 1 'deki aktif ve stabil vitiligo hastaları arasındaki serum sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında, IL-2 ve IL 17A haricinde, anlamlı farklılık bulunamamış. Mitra ve ark.'nın, aktif vitiligolu hastalarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, oksidatif hasar belirteçleri ve dolaşımdaki sitokinlerin varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yaptıkları bir çalışmada; aktif vitiligolu hastalarda, birçok proinflamatuvar (IL-6, TNF- α , IL-1beta, IFN- γ ve IL-8) ve bazı antiinflamatuvar / immün düzenleyici (IL-5 ve IL-10) sitokinlerde artış olduğunu saptanmış (9). Çalışmanın en önemli sonucu olarak da, IFN- γ ve IL-10 seviyelerinin; ROS üretimi, hasar belirteçleri ve serbest radikal süpürme kapasitesi ile tutarlı bir şekilde korele olduğunu gösterilmiş.

Yang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, aktif vitiligoda deride çok sayıda infiltrate IFN- γ (+) hücreleri ve CD8 (+) T hücreleri tespit edilmiş. Vitiligo hastalarının periferik kan mononükleer hücreleri arasında, IFN- γ ekspresyon eden CD8 (+) sitotoksik T lenfositlerin genetik analiz örneklerinde belirgin geniş bant yapısı kaydedilmiş ve bu durum, aktive sitotoksik T lenfositlerinin, aktif vitiligoda, artmış IFN- γ 'nın ana kaynağı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (10).

Çalışmamızda kontrol grubunda IL-10 median değeri, hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubunda VASI ve VIDA değerleri ile IL-10 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise, VASI değerleri arttıkça, IL-10'un negatif yönde etkilendiği gözlemlendi. Bu sonuç, IL-10'un antiinflamatuvar etkisinin, IFN- γ 'nın proinflamatuvar etkisi karşısında zayıf kalması ve bunun sonucunda vitiligo lezyonlarının yaygınlaşarak, VASI değerlerinin yüksek olmasına sebep olması şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, VIDA değeri 2 ve üzeri olan, yani hastalığı son 6 aydır aktif olan hastalarda da, serum IL-10 değerinin pozitif yönde etkilendiği gözlemlendi. Hastalık süresi ile IL-10 seviyesi arasında negatif korelasyon saptanması da benzer bir sonuçtu. Bilindiği gibi IL-10, genellikle antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri ile bilinen bir sitokindir. Fakat son çalışmalarda, insan ve farelerde hem IFN- γ üretimini artırarak hem de doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu artırarak, proinflamatuvar etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda, VIDA değerleri yüksek olan hastalarda IL-10'un yüksek olması, bu sitokinin yüksek seviyelerdeyken, proinflamatuvar karakter kazanabileceğini destekler nitelikte bir bulgu olarak yorumlanmıştır.

Ala ve ark.'nın çalışmasında; hasta ve kontrol grubu arasında, IL-10 seviyeleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuş. Çalışmamızda istatistiksel olarak farklılık saptanmamasına rağmen, Ala ve ark.'ninkine benzer şekilde, kontrol grubunda IL-10 değeri yüksek bulunmuştur (5). Bizim hasta ve kontrol grubumuz arasındaki IL-10 median değerleri arasında sayısal olarak fark fazla olmasına rağmen, örneklem sayımız az olduğu için, istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamış olabiliriz.

Shi ve Erf, aktif vitiligo lezyonlarında T düzenleyici hücrelerin işlevselliği ve proliferasyonunun, IL-10'un fizyolojik indükleyicisinin azalmasından dolayı olduğunu öne sürmüşlerdir (12). Erken ve aktif Smyth line vitiligo (SLV)'de artmış lökosit infiltrasyonuna, özellikle IFN- γ , IL-10 ve IL-21 ekspresyon seviyeleri artışının eşlik ettiğini bulmuşlardır. IL-4 ve IL-17'nin düşük ekspresyonu olmasının, SLV patogenezinde Th2 ve Th17 hücrelerinin ön planda rol oynamamasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak da, SLV patogenezinde, özellikle IFN- γ ekspresyonunun, IL-10 ve IL-21'deki paralel artışlarla, özellikle de SLV'nin erken ve aktif aşamaları sırasında güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve vitiligonun Th1 polarize bir otoimmün hastalık olduğunu düşünmüşlerdir.

Başak ve ark.'nın çalışmasında bizim çalışmamızın aksine, vitiligolu hastaların serum IL-10 konsantrasyonları, kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (13). Onlar da bizim gibi, verilerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasını, hasta ve kontrol grubu sayısının az olmasına bağlamışlardır.

Thembre ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yine çalışmamızın aksine; serum IL-10 ve IL-13 konsantrasyonlarını, yaygın vitiligosu olan grup 1 ve darbant-uvb ile tedavi edilen grup 2'yi, sağlıklı kontrollerden oluşan grup 3 ile karşılaştırdıklarında; grup 1 ve 2'de kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek olarak bulunmuşlardır (8). Aydınöz ve ark.'nın, 105 vitiligo hastası ve 211 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ise, yine çalışmamızın aksine, IL-10 seviyeleri hasta grubunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur (14). Fakat hastalar çalışmaya dahil edilirken, VASI ve VIDA değerleri dikkate alınmamıştır. Eğer, VIDA ve VASI skorları yüksek olan hastalar çalışmaya daha çok dahil edildiyse; IL-10 değeri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olabilir.

Taher ve ark., 20 vitiligo hastası ile yaptıkları çalışmada; son 4 hafta içinde herhangi bir topikal tedavi almamış hastalara, topikal takrolimus tedavisi vermişler. Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında, vitiligolu deriden punch biyopsi yaparak, dokudan IL-10 seviyelerini ölçmüşler (15). Tedavi sonrası hastaların IL-10

seviyesinde, istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlar ve hem takrolimus tedavisinin etkin bir tedavi olduğu sonucuna ulaşmışlar, hem de IL-10'un vitiligodaki Th1 sitokin profilindeki antiinflamatuvar yerine dikkat çekmişler. Çalışmamızda IFN- γ / IL-10 oranının immünolojik bir marker olarak kullanılabilirliğini analiz etmeyi ve bu oranın hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamıştık. Bu oranı, hasta ve kontrol grubunda karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptayamadık. Fakat VASI >200 olan hastalar ile VIDA >2 olan hastalarda kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca IFN- γ / IL-10 oranı, hastalık aktivitesi, yaygınlığı ve süresi ile korele değildi. Serum IFN- γ ile IL-10 değerleri arasında da, hasta grubunda pozitif korelasyon yoktu. Bu bulgu, IL-10 seviyesinin hastalık sürecinde değişken bir seyir gösterdiğini düşündürmektedir.

Ala ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, IFN- γ / IL-10 oranı, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (5). Bu oran ile hastalık süresi arasında da pozitif korelasyon saptamışlar. Aynı zamanda çalışma sonucundaki bulgulara dayanarak, IFN- γ / IL-10 oranının, vitiligo hastalarının, etkilenmemiş kardeşlerinden yüksek riskli bireyleri tanımlamak için immünolojik bir belirteç olarak kullanılabilme olasılığı yönünden araştırılabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Çalışmalarında IL-10 ve IFN- γ konsantrasyonları arasında hasta grubunda pozitif korelasyon izlenirken, kontrol grubunda izlenmemiş. Benzer şekilde, aktif vitiligo hastaları, IL-10 ve IFN- γ konsantrasyonları için pozitif bir korelasyon sergilemiş, ancak stabil vitiligo hastaları sergilememişler.

IFN- γ konsantrasyonundaki ve IFN- γ / IL-10 oranındaki yükseklik; toplumsal alışkanlıklara bağlı olarak, sigara ve alkol tüketiminin artmış inflamatuvar cevaba sebep olabileceğinden dolayı olabilir. Toplumumuzda, sigara tüketiminde belirgin fark olmasa da, yurtdışı ülkelere kıyasla alkol tüketimi daha az olduğu için, IFN- γ düzeyi yurtdışı çalışmalardan farklı şekilde ölçülmüş olabilir. Shi ve ark.'nın SLV modelinde yaptığı çalışmada ise, IFN- γ 'nın artışıyla, IL-10'un artışı arasında pozitif korelasyon saptanmış (12). Bu artışa; anti-inflamatuvar sitokin IL-10 miktarının, melanosit yıkımından sorumlu olayların proinflamatuvar kaskadını kontrol etmek

için yetersiz kalabilecek; proinflamatuvar etkinin bir karşılığı olabileceği yorumunu getirmişlerdir.

Çalışmamızda hastalık süresinin, IFN- γ ve IL-10 düzeyiyle korelasyon analizi yapıldığında; IFN- γ ile korelasyon saptanamazken, IL-10 ile korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu korelasyonun, negatif yönde olduğu, yani hastalık süresi uzadıkça, IL-10 serum seviyesinin azaldığı görüldü. VIDA > 2 olan, yani aktif vitiligosu olan hastalarda ise IL-10 değerlerinde pozitif yönde korelasyon gözlenirken, VASI değeri ile IL-10 değerleri arasında ise negatif yönde korelasyon izlendi. Bu sonuçlar, IL-10'un Shi ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan elde ettikleri sonuçlara benzer şekilde, anti-inflamatuvar sitokin IL-10 miktarının, melanosit yıkımından sorumlu olayların proinflamatuvar kaskadını kontrol etmek için yetersiz kalabilecek, proinflamatuvar etkinin bir karşılığı olarak yorumlanabilir.

Ala ve ark.'nın çalışmasında ise, hastalık süresiyle IFN- γ ve IFN- γ / IL-10 oranı ile pozitif bir korelasyon gözlemlenmiş ancak IL-10 seviyeleri ile korelasyon gözlemlenmemiş (5). Ancak hastalık yaygınlığı ile bu sitokinlerin korelasyonu arasında ise herhangi bir analiz yapmamışlardır.

Thembre ve ark. da, çalışmamıza benzer şekilde, grup 1'deki sitokin konsantrasyonunu, total hastalık süresi ile karşılaştırdıklarında; serum IL-2, IL-10 ve IL-13'ün, toplam hastalık süresi ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlar (8). IFN- γ değerleri ile hastalık süresi arasında ise korelasyon analizi yapmamışlar. Yine grup 1'deki hastalarda vücut tutulum yüzdesi ile serum sitokinleri arasında korelasyon saptamamışlar. Ayrıca, tedavi edilmemiş aktif ve stabil vitiligo hastaları arasında, serum sitokin konsantrasyonu ile vücut yüzey alanı yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlar.

Başak ve ark.'nın çalışmasında ise, IL-10 ve IFN- γ serum seviyeleri, etkilenen vücut yüzdesi ile korele bulunmamış, fakat bu çalışmada da hastalık yaygınlığını belirlemek için VASI skorlaması değil, Thembre ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi vücut tutulum yüzdesi kullanılmıştır (13).

Çalışmamızda, serum ANA (+)'liği de değerlendirildi, fakat iki grupta da aynı oranda (% 12) pozitiflik saptandı ve vitiligo için immünolojik bir belirteç olarak kabul edilemeyeceği düşünüldü.

Kasumagic- Haliloviç ve ark.'nın bizim çalışmamıza benzer şekilde, 40 sağlıklı kontrol ve 40 vitiligo hastasında yaptıkları çalışmada; hasta grubunda 7 kişide (%17), kontrol grubunda 2 kişide (%5) ANA (+)'liği saptamışlar ve bu farkı önemsiz kabul etmişler (16). ANA'nın rutin klinik uygulamada sınırlı bir tanı aracı olduğunu düşünmüşler.

Farrokhi ve ark.'nın, 55 vitiligolu hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada ise; ANA (+)'liği, hasta grubunda % 7.3, kontrol grubunda ise % 1.7 olarak bulunmuş ve bu oranların farklılığı önemsiz olarak kabul edilmiş (17).

Akut faz proteinleri, akut veya kronik inflamatuvar olaylar sonucunda artmış olan sitokinlerin (başlıca IL-6) etkisiyle karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında, fibrinojen, CRP, haptoglobin, komplemanlar, serüloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir. CRP, hem inflamatuvar, hem de antiinflamatuvar etki gösterir. Hangi etkinin daha baskın olduğu bilinmemektedir. İnflamatuvar etkileri arasında, makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin, IL-6 reseptörünün ve doku faktörünün salgılanmasını arttırması sayılabilir. Bu etkileri ile CRP doku hasarını arttırabilir. Antiinflamatuvar etkisini ise, esas olarak nötrofillerin damar duvarına adezyonunu azaltıp, inflamasyon bölgesine geçişini engelleyerek yapar. CRP, aynı zamanda hücrelerin apoptozunda da rol oynayıp, antiinflamatuvar etki gösterir. CRP eksikliğinde apoptozda bozukluk olup, otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (18). Biz de bu bilgilerden yola çıkarak, vitiligo seyri sırasında CRP'nin kan düzeyinde hasta ve kontrol grubunda farklılık olup olmadığına baktık, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. CRP, birçok enfeksiyöz patolojiden etkilenebileceği için, metabolik ve diğer dermatolojik hastalığı olan hastaları çalışmaya almamış olsak da, klinik bulgu vermeyen enfeksiyöz hastalıkları dışlayamamış olabiliriz. Aynı zamanda örneklem sayımız da, hipotezimizi doğrulamak için

yetersiz kalmış olabilir. Literatürde, vitiligo ile diğer birçok serum parametresinin ilişkisiyle ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcut olmakla birlikte, CRP düzeyi ve vitiligo ilişkisini araştıran başka çalışma henüz yoktur. Bu nedenle daha geniş bir örneklem alınarak ve CRP'yi etkileyebilecek diğer patolojiler dışlanarak, yeni bir çalışma düzenlenebilir.

Bu çalışmada hasta sayısının az olması, IFN- γ ve IL-10 düzeylerine dokuda bakılamaması, çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle geniş hasta popülasyonları ile yapılan çok merkezli, geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen çalışmamızda, IL-10 seviyesi, hastalığın aktif döneminde ve yaygın tutulumu olan hastalarda, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu da, yüksek sitokin seviyelerinin, melanosit hasarının daha geniş alanlarda gözlenmesinin nedeni olduğunu ve vitiligo patogenezinde otoimmün sürecin önemli derecede katkısı olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB. Hypomelanoses and hypermelanoses. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, USA, McGraw-Hill, 2003; 836-881.
2. Arıcan Ö, Koç K, Kutluk R, Ersoy L. Vitiligolu hastalarda serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 2003; 13: 4-10.
3. Rebat M, Sumayah J. Vitiligo. In: Fitzpatrick, ed. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw Hill 2008 ;616-22.
4. Aksungur V, Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O. Dermatoloji 1-2. 3.baskı; İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2008;1465-73.
5. Ala Y, Pasha MK, Rao RN et al. Association of IFN- γ : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis. Hindawi Publishing Corporation Autoimmune Diseases 2015. doi: 42349010.1155/2015/42349.
6. Dwivedi M, Laddha NC, Shah K et al. Involvement of Interferon-Gamma Genetic Variants and Intercellular Adhesion Molecule-1 in Onset and Progression of Generalized Vitiligo. Journal of Interferon & cytokine research, Volume 33, Number 11, 2013. doi: 10.1089/jir.2012.0171
7. Singh S et al, Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF- α , and IFN γ in Vitiligo patients. Indian J Dermatol. 2012 Jan-Feb; 57(1): 12-1. doi: 10.4103/0019-5154.9266
8. Tembhe MJ, Sharma VK, Sharma A, Chattopadhyay P, Gupta S. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, 13 May 2013,

424:27-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.005

9. Mitra S, De Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, Sen S, Ghosh A, Chatterjee S, Chatterjee M., Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. 2017 Dec;51(11-12):986-994. doi: 10.1080/10715762.2017.1402303.
10. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L, Li M, Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo, *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 664–670. doi: 10.2340/00015555-2080
11. Levings MK, Bacchetta R, Schulz U, Roncarolo MG, The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells, *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Dec;129(4):263-76. doi: 10.1159/000067596
12. Shi F, Erf FG, IFN-gamma, IL-21 and IL-10 co-expression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens, *J Invest Dermatol*. 2012 March; 132(3 0 1): 642–649. doi:10.1038/jid.2011.377.
13. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, et al. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):256–60. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.048
14. Aydingöz IE, Kanmaz-Özer M, Gedikbaşı A, Vural P, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M., The combination of tumour necrosis factor- α -308A and interleukin-10 -1082G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo, *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jan;40(1):71-7. doi: 10.1111/ced.12446. Epub 2014 Oct 4.
15. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT, Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus, *British Journal of Dermatology*, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09217.x
16. Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N, Jukic T, Karamehic J, Begovic B, Samardzic S, Vitiligo and autoimmunity. *Med Arch*. 2013;67(2):91-3. doi: 10.5455/medarh.2013.67.91-93
17. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK et al. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2005; 19(6): 706-711. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01295.x
18. Gershov D, Kim S, Brot N, et al. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: Implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192: 1353-64. doi: 10.1084/jem.192.9.135

OMURGADA ANEVİRİZMAL KEMİK KİSTİ: BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANE DENEYİMİ

Aneurysmal Bone Cyst of the Spine Experience at a Single Tertiary Hospital

Ali ÖNER¹(0000-0002-0438-8335), Alper KÖKSAL¹(0000-0002-0748-2749), Osman ÇİMEN¹(0000-0002-6651-6849), Osman Emre AYCAN¹(0000-0002-1850-8393), Yunus Emre AKMAN²(0000-0003-2939-0519)

ÖZET

Amaç: Aneurizmal kemik kisti (AKK), lokal agresif yapıda iyi huylu bir kemik tümörüdür. Bu çalışmanın amacı, omurgada seyrek görülen ve geç tanı konulan AKK'nde uygulanan tedavilerin ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2005 ve 2019 yılları arasında hastanemizin online veritabanında omurgadaki AKK araştırması yapılmıştır. Toplamda altı hasta (4 erkek, 2 kadın) tespit edilmiş olup, hastaların ağrı başlangıcından tedavi edilinceye kadar geçen süre ortalama 2,7 yıldır.

Bulgular: Hastalarımızdan ikisinde küretaj uygulanmıştır. Üç hastamızda ise tümörün çıkarılması sonrasında iatrojenik instabilite gelişmiş, bu nedenle kısa segment posterior enstrumentasyon uygulanmıştır. Bir hastada ise eşlik eden komorbiditeler nedeniyle selektif arteriyel embolizasyon ile tümörün büyümesi kontrol altına alınmış olup komorbiditenin tedavi edilmesi sonrasında cerrahi planlanmaktadır.

Sonuç: Nörolojik bulgunun olmadığı ve deformite gelişmemiş hastalarda embolizasyon kullanılabilir. Enneking evre 2 vakalarda küretaj (ve greftleme) uygun cerrahi seçenektir. Ancak tümörün yeri ve büyüklüğüne göre, cerrahi sonrasında instabilite gelişebilir, bu nedenle kısa segment posterior enstrumentasyon uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Aneurizmal kemik kisti; Omurga; Sakrum; Selektif arteriyel embolizasyon; Cerrahi

ABSTRACT

Aim: Aneurysmal bone cyst (ABC) is a benign osseous tumor, with a local aggressive nature. It is rarely seen in the spine which causes a delayed diagnosis and treatment. The aim of this study is to present results of ABC of the spine in our clinic and investigate the current treatment options.

Material and Method: A search of the ABCs of the spine between 2005 and 2019 years was conducted on online hospital database system. There were 6 patients (4 male, 2 female), with a duration of symptoms until treatment 2.7 years.

Results: Two patients were treated with curettage, posterior instrumentation was added due to iatrogenic instability after tumor removal in three patients, and selective arterial embolization was used to control the tumor growth in a patient with comorbidities, and surgery was planned for the patient after treatment of comorbidities.

Conclusion: Embolization can be used in patients without neurological symptoms and in the absence of deformity. Curettage and bone grafting is the viable surgical treatment method in stage 2 lesions. However more extensive surgery may be necessary in patients with spinal instability, such as posterior instrumentation and fusion, and en bloc resection with neural structure sacrifice in recurrent or primary stage 3 lesions.

Keywords: Aneurysmal Bone Cyst; Spine; Sacrum; Selective arterial embolization; Surgery

¹Baltalimanı Bone Diseases Education and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul, Turkey

²Istanbul Bilim University, Medicine Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology (Present address)

Ali ÖNER, Op. Dr.
Alper KÖKSAL, Op. Dr.
Osman ÇİMEN, Op. Dr.
Osman Emre AYCAN, Op. Dr.
Yunus Emre AKMAN, Doç. Dr.

İletişim:

Op. Dr. Ali ÖNER
Rumelihisarı Cd. No:62 34470
Sarıyer / İstanbul
Tel: +90 212 323 70 75
e-mail:
mail@alioner.com.tr

Geliş tarihi/Received:05.01.2020
Kabul tarihi/Accepted: 08.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.670557

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):227-34
Bozok Med J 2020;10(1):227-34

INTRODUCTION

Aneurysmal bone cyst (ABC) is defined as aggressive, expansile and osteolytic lesions, accounting for about 2.5% of all primary bone tumors and roughly 15% of all primary spine tumors (1–3). Approximately 6% to 22% of ABCs develop in the mobile spine; 13% to 21% occur in sacrum (4–8). It is seen mostly in the second decade of life with a predilection for the posterior elements, yet the lesion may extend into the anterior column if of sufficient size.

ABC can be classified as primary or secondary, associated with bone tumors such as giant cell tumors, telangiectatic osteosarcoma, osteoblastoma or chondroblastoma (9). ABC of the spine typically present with pain, deformity, or neurological dysfunction (4,10–15). The pain may originate as localized pain from the lesion itself or due to pathologic fracture, and radicular pain from neurologic compromise.

Definitive diagnosis is obtained from radiological and histological findings (11–13,16). The characteristic radiologic features on X-ray and computerized tomography (CT) are expansile osteolytic lesions, with defined sclerotic margins and fluid-fluid levels. On magnetic resonance imaging (MRI) series, the cysts mostly demonstrate marked septations and fluid-fluid levels which often accompanied by peripheral enhancement (11,17–19). Macroscopically, these lesions appear as spongy hemorrhagic masses covered by a thin shell of reactive bone. Histologically, they appear as multiple large blood-filled spaces separated by fibrous or osseous septae and lined by fibroblasts and histiocytes. Osteoclastic giant cells and mitotic figures are typically present.

The treatment of spinal ABCs includes surgery, radiotherapy, selective arterial embolization (SAE), and a combination of these modalities. The treatment requires special consideration on tumoral, mechanical and neurological perspectives. From the tumoral point of view, excessive intraoperative bleeding particularly may be an adversity in approaching these lesions. Also, the inaccessibility of the tumor due to complex structure of the spine may inevitably result in inadequate resection and recurrence in intralesional curettage

treatment, or increased morbidity is the result when en bloc resection is performed as treatment. Pre- and postoperative spinal instability in ABC of the spine have paramount importance. The lesion's proximity to the major neural structures may limit the available treatment options. A wide range of treatment options are defined as watchful waiting, SAE, cryoablation, cementation, intralesional injection (concentrated autologous bone marrow, denosumab or doxycycline), radiotherapy, curettage, en bloc resection, curettage or en-bloc resection after SAE (9,20,21).

The aim of this study is to evaluate the results of surgical treatment in ABC of the spine and investigate the treatment strategies in this rarely-seen anatomic location.

MATERIALS AND METHOD

After obtaining local ethics committee approval for the study, a retrospective review of the patients who underwent surgery with the diagnosis of spinal ABC, between 2005 and 2019 was performed.

X-ray, MRI and CT were used for radiological evaluation. Physical examination findings, duration of symptoms from the start of complaints till the surgery date, and neurologic findings were recorded.

All patients were consulted by the multidisciplinary orthopedic-oncology council prior to treatment procedure. The patients were staged according to Enneking system: latent, active and aggressive, stage 1 to 3, respectively (22) and Weinstein-Boriani-Biagini classification for tumor localization was used for surgical planning (23); described as twelve sections of axial spine image, beginning from left side of spinous process, turning clockwise, and A – F from prevertebral to the dural involvement.

The follow-up was carried out as 2nd, 6th, 12th weeks, then every three months during the first two years, then annually. Radiological evaluation of the spine and pelvis were conducted to assess recurrence and vertebral imbalance (spinal deformity), neurological examination was performed at each follow-up was noted.

Surgical Procedure

Biopsy was performed prior to treatment to confirm the diagnosis of ABC, except in patient 5. All patients, except patient 4 were operated with a posterior approach only. Patient 4 was treated with SAE. Curettage, cementation, posterior instrumentation (arthrodesis), selective arterial embolization (SAE) and their combinations were the applied treatment methods in our series (Table 1).

In stage 2 patients, intralesional curettage was the surgical procedure performed. Excision was performed in stage 3 patients. The lesion localization was determined with fluoroscopy. High speed burr was used to remove the cortex to approach the tumor. After identification of the tumor, aggressive curettage was performed. Tumor removal was finished with high speed burr till reaching the cortex in all available/safe areas. In patients with stage 3 lesions, posterior pedicle screw instrumentation one level above and below the pathology was performed due to iatrogenic instability secondary to tumor removal.

RESULTS

Six patients (4 male, 2 female) with a mean age of 25 (16 – 49) years were included in the study. All patients had complete clinical and radiological follow-up data. Written informed consent was obtained from all participants before accessing patient data.

The mean follow-up was 77.5 (13.8 – 161.5) months. Details of surgical procedures performed were given in Table 1.

There was hypoesthesia and muscle weakness on right lower extremity in Patient 1, preoperatively. Muscle strength was 5/5 and there was no hypoesthesia during the last follow-up.

Patient 2 had localized pain for 5 years until diagnosis of ABC, she was treated successfully with simple curettage and bone grafting. There was no recurrence in the last follow-up.

Table 1. Patient demographics are given. Enneking staging for tumor and WBB classification were used for surgical planning. Physical examination findings and surgical procedures performed are given.

No	Age	Sex	Location	Enneking	WBB	Duration of Symptoms (year)	Physical Examination Findings	Surgical Procedure
1	22	M	L1 right pedicle & lamina	Stage 3	10 to 1, D-A	1	Hypoesthesia at L1 dermatome, right lower extremity global muscle power 4/5	1. Right pedicle excision 2. 2-level instrumentation
2	27	F	L3 left pedicle and corpus left side	Stage 2	2 to 4, C	5	No neurologic symptoms	1. Curettage 2. Bone grafting
3	17	F	L4 spinous process	Stage 2	12 to 1, B-C	4	No neurologic symptoms	Intralesional resection
4	16	M	S1-S4 left side	Stage 3	7 to 12, E-B	2	Left L5 & S1 radiculopathy, S2-3-4 anesthesia, left sciatica	Selective arterial embolization
5	49	M	T12 left pedicle & corpus left side	Stage 3	1 to 6, A-D	1	Left T11 radiculopathy	1. Left pedicle excision 2. Cementing 3. 2-level instrumentation
6	16	M	L1	Stage 3		3	No neurologic symptoms	1. Curettage 2. Bone grafting 2. Posterior instrumentation for scoliosis

Patient 3 had back pain for a couple of years, and had been operated at another center for kyphosis, however her pain continued after posterior instrumentation surgery, and applied to our clinic. She was diagnosed with AKK at the spinous process of L4, simple en bloc resection was performed (Figure 1).

Clinical and radiologic evaluation of Patient 4 was a possible AKK of the sacrum. During preoperative anesthesia examination, hypercalcemia and hyperphosphatemia were detected, so he was referred to another center for the etiology of increased levels

of calcium and phosphate. Therefore, SAE was used to control the tumor growth instead of surgical excision. During the follow up, the patient was using two crutches for mobilization and was not able to bear weight on left lower extremity. Orthopedic oncology team examined and evaluated the patient: even though radiologic examination showed that ABC was not progressed, yet clinical examination indicated that S1 root compression and L5 stretching due to expansion of the mass anteriorly led to sciatica which resulted as knee contracture and patient could not bear weight on his left leg in last follow-up (Figure 2).

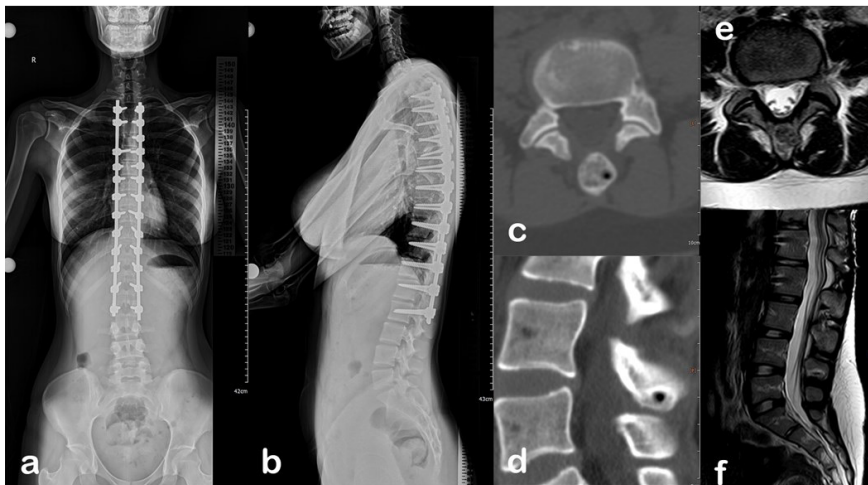


Figure 1. Female, 17 years old. She had complaint of back pain and operated with a diagnosis of (possibly postural) kyphosis at another center (a, b). Primary complaint of her back pain did not resolve after surgery and applied to our clinic. CT and MRI evaluation showed a benign lesion at the spinous process of L4 (c to f).

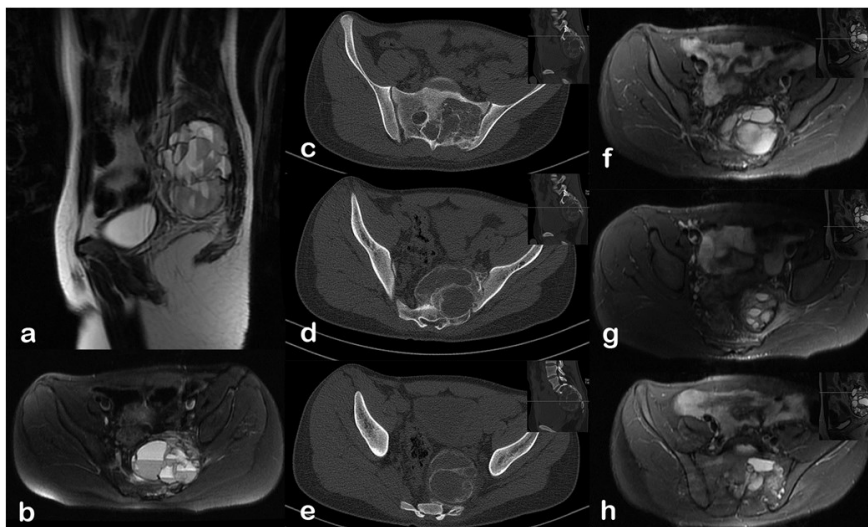


Figure 2. Male, 16 years old. MRI showed fluid-fluid levels on left side of his sacrum, suggesting ABC (a, b). After SAE, tumor growth was controlled, as seen on last follow up CT and MRI (c to h).

Resection was planned in this patient. Left T11 radiculopathy was present in Patient 5 due to foraminal canal occlusion (Figure 3). T11 radiculopathy was resolved in the 3rd postoperative month after surgical excision of the tumor.

Scoliosis was diagnosed in Patient 6 at another hospital. He applied to our clinic for scoliosis treatment. Initial evaluation revealed that he had a localized pain at L1, and radiological studies showed the mass in the lamina. Simultaneous scoliosis surgery and ABC excision were performed. Even though there were failed screw and pseudarthrosis findings at the lower level of posterior instrumentation, he had no complaint of any pain, and MRI study showed no recurrence in the last follow-up. There was only one superficial infection, *Enterobacter* spp., treated with oral antibiotics. There were no other early or late complications in patients.

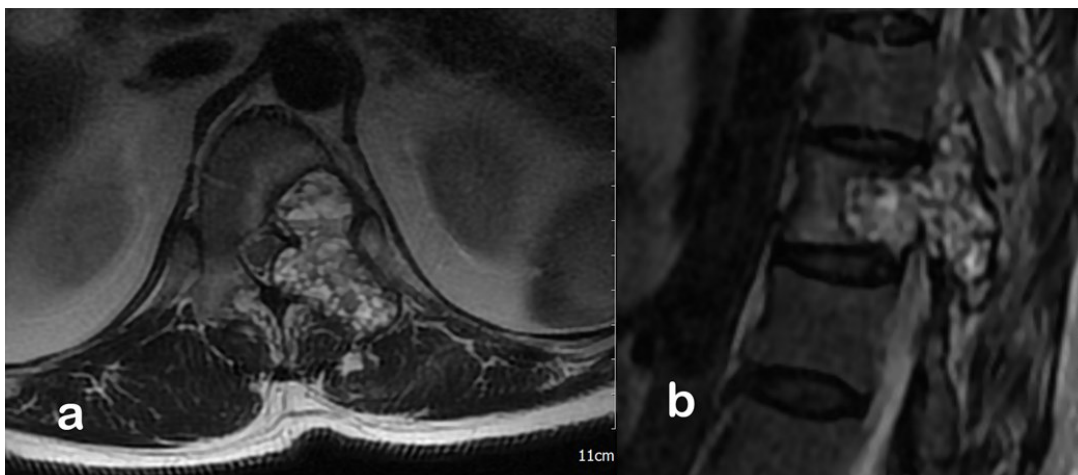
DISCUSSION

ABC is often a primary lesion but may develop secondary to other tumors such as Langerhans cell histiocytosis, chondroblastoma, giant cell tumors, or telangiectatic osteosarcoma. Our series include primary ABC cases, confirmed by histopathological evaluation. There are various treatment options for ABC of the spine. Spontaneous resolution of ABC can be seen on long bones, promoted or not by surgical biopsy (21). However, spontaneous resolution is rare

in spine probably because most diagnosed ABCs in the spine are stage 2 or 3 lesions. There is no information about stage 1 lesions of the spine. Since stage 1 lesions may be asymptomatic, therefore patients do not apply to clinics, and are not diagnosed on X-ray incidentally, especially due to the complex anatomy of the spine.

Radiological evaluation includes X-ray, MRI, and CT. MRI should be considered as the gold-standard technique for radiologic evaluation, due to its excellent sensitivity on frequent aggressive presentation, with ABC presenting as large masses. Aggressive spinal tumors may show a T1 hypo intensity and a T2 hyperintensity with a low signal margin with enhancement. Fluid levels are present in only one out of three cases and are a non-pathognomonic sign but very suggestive of ABC. This finding is also a radiographic characteristic of telangiectatic osteosarcoma, giant cell tumor, secondary ABC, and fracture through a simple cyst. Since fluid levels may represent a metastatic malignancy (24), diagnosis of ABC must be confirmed prior to initiating definitive treatment (25). Biopsy was taken for histological confirmation of ABC in all patients, except Patient 5, who asked for single stage surgery. In this patient, the orthopedic-oncology council's decision about diagnosis was ABC or giant cell tumor, and frozen section was not available. Therefore, cement augmentation as adjuvant therapy was used instead of grafting to prevent recurrence in case of histopathologic study revealed giant cell tumor.

Figure 3. Male, 49 years old. Left pedicle and left side of corpus, with mild cord compression is seen on axial image (a). Tumor extension through left T11 foramen is seen on sagittal image (b).



In terms of the proposed protocol for spine ABC treatment, intralesional excision, “en bloc” resection, radiation therapy, SAE, and intralesional drug injection (steroid, calcitonin, denosumab or doxycycline) are all good choices (20). The aim of the surgical treatment of ABCs is to perform a complete resection of the cyst, intralesional or extralesional ‘en bloc’, to avoid recurrence. Since majority of the cases involve the posterior elements of the spine, posterior approach is the preferred method. If ABC has an extension to corpus, the vertebral body lesion is curetted after resection of the posterior elements. The choice of the surgical approach is challenging for extensive ABCs. The use of combined approaches for vertebral body lesions may be recommended in one or two distinct surgical procedures. Due to the vascularity of the tumor, SAE is helpful in reducing intraoperative blood loss and improving the visualization during surgery (4,9,10,12,26). However, surgical resection should be performed shortly following SAE to prevent revascularization of the lesion. SAE respects surrounding bone tissue and complications are rare, but it is essential to check that the Adamkiewicz artery is not in the embolized territory to prevent paraplegia secondary to medulla spinalis ischemia (10,20). Since embolization failure in terms of tumor growth control does not preclude surgical treatment, SAE was preferred over surgery in the patient with sacral ABC due to the comorbidities in our series even though patient had neurologic symptoms. SAE currently can be used as a standalone medical method to treat spinal ABCs in the absence of neurological symptoms or bone destruction responsible for spinal deformity which requires a surgical treatment (20,26).

En bloc resection in healthy tissue theoretically carries a lower risk of recurrence when compared with intralesional excision, it is also less hemorrhagic. However, en bloc resection is not always possible in spinal tumors without neurologic compromise or without increased morbidity due to proximity of major vascular structures, yet en bloc resection involving neurologic structure excision may be discussed with the patient and performed in select patients with local aggressive tumors of the spine (27).

Radiotherapy has been used and still used as a standalone treatment or in combination with surgery (2,5,9) but it is regarded as a major risk factor for radiation-induced sarcomas (1). Therefore, radiotherapy has not been used in ABCs of the spine in our clinical practice. Another treatment modality, intralesional injection of various drugs, such as steroid, calcitonin, denosumab or doxycycline have been proposed for control of tumor growth (7,10,17,18,20,28,29). We have been using denosumab and steroid injections in the ABCs of the extremities, yet not used in spinal cases. In patients without neurologic symptoms, and in the absence of deformity secondary to osseous destruction of the spine, injection treatment should be considered as a treatment option.

The occurrence of neurological symptoms with benign spine tumors is either because of vertebral canal or intervertebral foramen invasion or by external pachymeningitis. Spinal deformity, especially kyphosis with pathological fracture, may cause neurological complications. However, neurological complaints could be the first symptoms in ABC of the spine before pathological fractures, especially in Enneking stage 3 lesions, where tumor may invade the spinal canal in a short time interval. During initial diagnosis of patient 4, operation was planned, increased calcium and phosphor levels were detected during preoperative evaluation period, he was consulted to internal medicine at another tertiary center. He was diagnosed with a parathyroid adenoma in mediastinum, and thoracic surgeons excised the mass by video assisted thoracic surgery in that tertiary center. Arterial embolization was also done for controlling the ABC of the sacrum in the same hospital, and tumor was stabilized, and the decision to follow up was taken for him by the orthopedic department. However, he developed a sciatica and knee flexion contracture, where contracture release surgery for his knee was performed twice by using external fixator. When the patient re-applied to our clinic, patient was using two crutches, not able to bear weight on his left leg. Even though the tumor size was not expanded after embolization, clinical and radiological examination revealed that left L5 nerve stretching due to anteriorly expanded sacrum, and S1 compression in the sacral

foramen were the cause of sciatica. Therefore, patient and his family were offered the surgery for excision of the tumor with neural structure release to relieve sciatica pain to treat the recurrent knee contracture and to be able to use his left leg for mobilization.

In the study of Mankin et al, local recurrence rate was 20% (6). The lowest recurrence rate is seen with en bloc resection and risk factors for recurrence include young age (<12 years) (30–32), histologically predominance of cellular component over osteoid (33), and a mitotic index of ≥ 7 per 50 fields(34). There was no recurrence in our series. Development of sarcoma following radiotherapy is a well-known entity and transformation of ABCs to sarcoma secondary to radiotherapy has also been reported (1). Yet, there were case reports of ABC transformation to telangiectatic osteosarcoma and fibroblastic osteosarcoma without radiotherapy (35–40). Thus, all patients should be followed regularly for recurrent symptoms or a change of symptoms.

In conclusion, ABC of the spine is a benign, active lesion that may cause significant morbidity in adolescents and adults. The aim of the treatment is prevention or resolution of neurologic compromise, prevention of pathologic fracture or deformity development. Even though malignant transformation is exceedingly rare, patients should be followed regularly for recurrence of symptoms or a change of the symptoms. Excellent success rates have been reported with intralesional drug injection or SAE in patients with ABC, yet surgery should be reserved in cases with spinal deformity, or in the presence of neurologic symptoms.

REFERENCES

1. Aho HJ, Aho AJ, Einola S. Aneurysmal bone cyst, a study of ultrastructure and malignant transformation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1982 Apr;395(2):169–79.
2. Ameli NO, Abbassioun K, Saleh H, Eslamdoost A. Aneurysmal bone cysts of the spine. *J Neurosurg.* 1985 Nov;63(5):685–90.
3. Suzuki M, Satoh T, Nishida J, Kato S, Toba T, Honda T, et al. Solid Variant of Aneurysmal Bone Cyst of the Cervical Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004 Sep 1;29(17):E376–81.
4. de Kleuver M, van der Heul RO, Veraart BEEMJ. Aneurysmal Bone Cyst of the Spine. *J Pediatr Orthop B.* 1998 Oct;7(4):286–92.
5. Hay MC, Paterson D, Taylor TK. Aneurysmal bone cysts of the spine. *J Bone Joint Surg Br.* 1978 Aug;60-B(3):406–11.
6. Mankin HJ, Hornicek FJ, Ortiz-Cruz E, Villafuerte J, Gebhardt MC. Aneurysmal Bone Cyst: A Review of 150 Patients. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6756–62.
7. Marushima A, Matsumaru Y, Suzuki K, Takigawa T, Kujiraoka Y, Anno I, et al. Selective Arterial Embolization With n-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Aneurysmal Bone Cyst of the Thoracic Vertebra. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Mar 15;34(6):E230–4.
8. Papagelopoulos PJ, Currier BL, Shaughnessy WJ, Sim FH, Ebersold MJ, Bond JR, et al. Aneurysmal Bone Cyst of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998 Mar 1;23(5):621–8.
9. Boriani S, De Iure F, Campanacci L, Gasbarrini A, Bandiera S, Biagini R, et al. Aneurysmal Bone Cyst of the Mobile Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Jan 1;26(1):27–35.
10. Aljoghaiman MS, Alhamad SM, Homan MA, Harfouch BF. Aneurysmal bone cyst of the spine: Report of four cases and review of the literature. *Interdiscip Neurosurg.* 2019 Jun 1;16:18–21.
11. Riahi H, Mechri M, Barsaoui M, Bouaziz M, Vanhoenacker F, Ladeb M. Imaging of Benign Tumors of the Osseous Spine. *J Belgian Soc Radiol.* 2018 Jan 31;102(1):13.
12. Zileli M, Isik HS, Ogut FE, Is M, Cagli S, Calli C. Aneurysmal bone cysts of the spine. *Eur Spine J.* 2013 Mar 1;22(3):593–601.
13. Mesfin A, McCarthy EF, Kebaish KM. Surgical treatment of aneurysmal bone cysts of the spine. *Iowa Orthop J.* 2012;32:40–5.
14. Kieser DC, Mazas S, Cawley DT, Fujishiro T, Tavolaro C, Boissiere L, et al. Bisphosphonate therapy for spinal aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J.* 2018 Apr 22;27(4):851–8.
15. JAFFE HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg.* 1942;44(6):1004–25.
16. Zenonos G, Jamil O, Governale LS, Jernigan S, Hedequist D, Proctor MR. Surgical treatment for primary spinal aneurysmal bone cysts: experience from Children’s Hospital Boston. *J Neurosurg Pediatr.* 2012 Mar;9(3):305–15.
17. Shiels WE, Mayerson JL. Percutaneous Doxycycline Treatment of Aneurysmal Bone Cysts With Low Recurrence Rate: A Preliminary Report. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Aug;471(8):2675–83.
18. Sebaaly A, Ghostine B, Kreichati G, Mallet JF, Glorion C, Moussa R, et al. Aneurysmal Bone Cyst of the Cervical Spine in Children. *J Pediatr Orthop.* 2015;35(7):693–702.
19. Daszkiewicz P, Roszkowski M, Grajkowska W. Aneurysmal bone cyst of skull and vertebrae in children. Analysis of own material and review of the literature. *Folia Neuropathol.* 2004;42(1):25–30.
20. Terzi S, Gasbarrini A, Fuiano M, Barbanti Brodano G, Ghermandi R, Bandiera S, et al. Efficacy and Safety of Selective Arterial Embolization in the Treatment of Aneurysmal Bone Cyst of the Mobile Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017 Aug 1;42(15):1130–8.
21. Sağlık Y, Kapıcıoğlu MI, Güzel B. Spontaneous regression of aneurysmal bone cyst. A case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1993 Jul;112(4):203–4.
22. Enneking WF. A System of Staging Musculoskeletal Neoplasms. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Mar;(204):9–24.
23. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary Bone Tumors of the Spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997 May;22(9):1036–44.
24. Karadeniz E, Colangeli S, Benli İT, Germandi R, Gasbarrini A, Acaroğlu E, et al. Symptoms of metastatic disease of the spinal column: lesions appear like aneurysmal bone cysts. *J Turkish Spinal Surg.* 2012;23(July):213–20.

25. Rapp TB, Ward JP, Alaia MJ. Aneurysmal bone cyst. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012;20(4):233–41.
26. Henrichs M, Beck L, Gosheger G, Streitberger A, Koehler M, Heindel W, et al. Selective arterial Embolisation of Aneurysmal Bone Cysts of the Sacrum: a promising Alternative to Surgery. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2015 Dec 22;188(01):53–9.
27. Girolami M, Boriani S, Ghermandi R, Bandiera S, Barbanti-Brodano G, Terzi S, et al. Function Preservation or Oncological Appropriateness in Spinal Bone Tumors? A Case Series of Segmental Resection of the Spinal Canal Content (Spinal Amputation). *Spine (Phila Pa 1976).* 2019 Dec 5;1.
28. Weinstein JN. Differential diagnosis and surgical treatment of primary benign and malignant neoplasm. In: Frymoyer J, editor. *The Adult Spine: Principles and Practice.* New York: Raven Press; 1991. p. 830–50.
29. Ohashi M, Ito T, Hirano T, Endo N. Percutaneous intralesional injection of calcitonin and methylprednisolone for treatment of an aneurysmal bone cyst at C-2. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Nov;2(5):365–9.
30. Gibbs CP, Hefele MC, Peabody TD, Montag AG, Aithal V, Simon MA. Aneurysmal bone cyst of the extremities. Factors related to local recurrence after curettage with a high-speed burr. *J Bone Joint Surg Am.* 1999 Dec;81(12):1671–8.
31. Başarr K, Pişkin A, Güçlü B, Yldz Y, Sagğlık Y. Aneurysmal Bone Cyst Recurrence in Children. *J Pediatr Orthop.* 2007 Dec;27(8):938–43.
32. Lin PP, Brown C, Raymond AK, Deavers MT, Yasko AW. Aneurysmal Bone Cysts Recur at Juxtaphyseal Locations in Skeletally Immature Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Mar 17;466(3):722–8.
33. Docquier P-L, Delloye C, Galant C. Histology can be predictive of the clinical course of a primary aneurysmal bone cyst. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 Apr 9;130(4):481–7.
34. Ruiter DJ, van Rijssel TG, Van Velde EA Der. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathological study of 105 cases. *Cancer.* 1977 May;39(5):2231–9.
35. Brindley GW, Greene JF, Frankel LS. CASE REPORTS: Malignant Transformation of Aneurysmal Bone Cysts. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Sep;438:282–7.
36. Kansagra AP, Wan JJ, Devulapalli KK, Horvai AE, O'Donnell RJ, Link TM. Malignant Transformation of an Aneurysmal Bone Cyst to Fibroblastic Osteosarcoma. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016;45(6):E367–72.
37. Janevska V, Spasevska L, Samardziski M, Nikodinovskai V, Zhivadnikovik J, Trajkovskai E. From Aneurysmal Bone Cyst To Telangiectatic Osteosarcoma With Metastasis In Inguinal Lymph Nodes - Case Report. *Med Pregl.* 2015;68(3–4):127–32.
38. Mei J, Gao Y, Wang S, Cai X. Malignant transformation of aneurysmal bone cysts: a case report. *Chin Med J (Engl).* 2009 Jan 5;122(1):110–2.
39. Kyriakos M, Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. *Cancer.* 1991 Oct 15;68(8):1770–80.
40. Brastianos P, Gokaslan Z, McCarthy EF. Aneurysmal bone cysts of the sacrum: a report of ten cases and review of the literature. *Iowa Orthop J.* 2009 Sep;29:74–8.

HİPOTİROİDİ HASTALARINDA VİSSERAL ADİPOZİTE İNDEKSİ VE LİPİD AKÜMÜLASYON SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Evaluation of Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product in Hypothyroid Patients

Gülsüm GÖNÜLALAN (0000-0001-5465-944X)

ÖZET

Amaç: Visseral yağ dağılımının göstermek amaçlı sık kullanılan bel çevresi, beden kitle indeksi, bel kalça oranı ve bel boy oranı dışında tanımlanan yeni antropometrik ölçümleri hipotiroid hastalarımızda ölçmeyi amaçladık.

Gereç-yöntem: Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-70 yaşları arasında 79 gönüllü hipotiroidi hasta ve kontrol grubu olarak 44 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Antropometrik ölçümler; ağırlık, boy, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

Bulgular: Hipotiroid hasta grubunda bel çevresi 93.7 ± 11.5 cm sağlıklı grupta 89.7 ± 11 cm olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.06$). Hipotiroid hasta grubunda VAI 2.2 ± 1.13 kontrol grubunda 2.05 ± 1.62 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.553$). Hipotiroidi hasta grubunda LAP 49.94 ± 94 kontrol grubunda LAS 40.97 ± 31.13 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.09$).

Sonuç: Hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve yönetimi çok önemlidir. Basit bir hesaplama ile olan visseral adiposite indeksi (VAİ) ve Lipid Akümülyasyon Skoru (LAS), KVH riskini belirlemek için kullanılan yöntemlerdir. Hipotiroidi hastalarında antropometrik ölçümler daha yüksek saptanmasına rağmen bu çalışmadaki vaka sayısı istatistiksel farkı göstermek için yeterli olmamıştır. Hipotiroidili bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini önceden tahmin ettirecek yeni belirteçlerin bulunabilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinme vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi; Abdominal obezite; Yeni antropometrik ölçümler

ABSTRACT

Aim: We aimed to measure the new anthropometric measurements in our hypothyroid patients with the exception of the commonly used waist circumference, body mass index, waist-hip ratio and waist-to-height ratio to demonstrate visceral fat distribution.

Material and Methods: We included 79 patients with hypothyroidy and 44 healthy patients between 18-70 years old in our Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic. Anthropometric measurements as weight, height, waist and hip circumference were measured by the same investigator.

Results: Waist circumferences were 93.7 ± 11.5 and 89.7 ± 11.0 cm in the hypothyroid group and the healthy group respectively without a statistically significant difference ($p=0.06$). The visceral adiposity index (VAI) were 2.2 ± 1.13 and 2.05 ± 1.62 in the hypothyroid group and the control group respectively ($p=0.553$). The lipid accumulation product score (LAP) were 49.94 ± 94 in the hypothyroid patient group and 40.97 ± 31.13 in the control group respectively ($p=0.09$).

Conclusion: The management of modifiable risk factors is very important in the evaluation of cardiovascular risk in hypothyroid patients. VAI and LAP are simple calculating methods used to determine the risk of CAD. However the anthropometric measurement in hypothyroid patients were slightly higher, the case loud of this study was not enough to show an statistical difference. Further studies are needed to find new markers to predict the risk of cardiovascular disease in hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism; Abdominal obesity; New anthropometric measurements

¹Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicana Konya Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Gülsüm GÖNÜLALAN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Gülsüm GÖNÜLALAN
Kılınçarslan Mah. Nurdağ Sk, 11/25
Selçuklu/ KONYA, TÜRKİYE
Tel: +90-505-5151958
e-mail:
gselcuklu@gmail.com

Geliş tarihi/Received:07.01.2020

Kabul tarihi/Accepted:06.02.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.671795

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):235-39
Bozok Med J 2020;10(1):235-39

GİRİŞ

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi belirgin olarak etkilemektedir.

Obezitenin belirlenmesinde birçok antropometrik ölçüm yöntemi kullanılmakta olup, en yaygın olarak kullanılan beden kitle indeksidir (BKİ). Bel çevresi, abdominal yağlanma ile güçlü düzeyde ilişkili olan bir antropometrik ölçüt olup son dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi ve yönetilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yakın bir tarihte, BKİ, bel çevresi, trigliserid ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) gibi değerler kullanılarak hesaplanan visseral adiposite indeksi (VAİ)'nin, visseral yağ dağılımını ve insülin direncini çok iyi yansıttığı gösterilmiştir.(1). VAI yağ dokusu disfonksiyonunun ve anormal yağ dağılımının bir göstergesidir (2). Ayrıca VAI'nin kardiyometabolik risk ve subklinik inflamasyon ile de ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (2). Lipid Akümülyasyon Skoru (LAS) santral lipit birikimini gösteren metabolik sendrom tahmininde kullanılan yeni bir indekstir. LAS bel çevresi ve trigliserid seviyeleri ile hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda LAS değerinin BKİ'ne göre insülin rezistansı ve kardiyovasküler riski belirlemede daha iyi olduğu gösterilmiştir (3,4).

Santral obezite sistemik inflamasyon ile ilişkili olup bu durum KVH riskini arttırmaktadır. Bu nedenle aşırı santral yağlanmayı hesaba katan ölçütler KVH riskini daha tutarlı biçimde öngörmekte ve KVH risk değerlendirmesinde bu ölçütlerin eklenmesinin yararlı olduğu düşünülmektedir. Visseral yağ dağılımını göstermek amaçlı sık kullanılan bel çevresi, BKİ, bel kalça oranı ve bel boy oranı dışında tanımlanan yeni antropometrik ölçümleri hipotiroid hastalarımızda ölçmeyi amaçladık. Bu yeni ölçümlerin sık kullanılan antropometrik ölçümlere göre kardiyometabolik riski belirlemede üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-70

yaşları arasında hipotiroidi (aşık ve subklinik) nedeni ile takipli 79 gönüllü hasta ve kontrol grubu olarak 44 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, inme, pulmoner embolizm, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, immunolojik hastalık öyküsü, koroner arter hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların ve kontrol grubunun tamamının demografik verileri, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, açlık glikoz, insülin, serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol değerleri incelendi.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (Karar sayısı: 2019/1916).

Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler; ağırlık, boy, bel ve kalça çevresi ölçümlerinden oluştu. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile BKİ değeri hesaplandı. Bel çevresi ayakta yan iliyak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından ölçüldü. Kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş kısmının etrafından alınarak ölçüldü. Aşağıdaki formül kullanılarak VAI ve LAS hesaplandı (1).

VAİ Kadınlarda: $[\text{Bel çevresi (cm)} / (36.58 + (1.89 \times \text{VKİ})] \times [\text{Trigliserid (mmol/L)} / 0.81] \times [1.52 / \text{HDL (mmol/L)}]$
VAİ Erkeklerde = $[\text{Bel çevresi (cm)} / (39.68 + (1.88 \times \text{VKİ})] \times [\text{Trigliserid (mmol/L)} / 1.03] \times [1.31 / \text{HDL (mmol/L)}]$
LAS (Erkek) = $(\text{Bel çevresi} - 65) \times \text{Trigliserid}$
LAS (Kadın) = $(\text{Bel çevresi} - 58) \times \text{Trigliserid}$
İnsülin direnci, homeostasis model assessment (HOMA) formülü $[\text{Açlık insülini (mU/mL)} \times \text{Açlık glukozu (mg/dl)} / 405]$ kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel ölçümler SPSS programı (22.0) versiyonu, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student-t testi ile normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. HOMA-

IR ile diğer çalışma parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson veya Spearman korelasyon analizlerinden uygun olanı kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda hipotiroidi ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, serum total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL kolesterol), açlık glukozu, insülin, HOMA-IR değerleri ve grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmış değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Benzer şekilde her iki gruptaki VAI değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda yaş ortalaması 38.8 ± 10.3 hipotiroid hasta grubunda yaş ortalaması 37.8 ± 8.7 bulunmuş olup istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.602$). Hipotiroid hasta grubunda kontrol grubuna göre LDL-Kolesterol değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p=0.038$). Kontrol grubunda BKİ

29.95 ± 5.75 hipotiroidi hasta grubunda 29.47 ± 4.99 olup istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.626$). Hipotiroid hasta grubunda bel çevresi 93.7 ± 11.5 cm sağlıklı grupta 89.7 ± 11.0 cm olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.06$). Kontrol grubu Bel/Kalça oranı 0.86 ± 0.04 hipotiroidi hasta grubunda 0.88 ± 0.05 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$). Kontrol grubu Bel/Boy oranı 0.56 ± 0.07 hipotiroidi hasta grubunda 0.58 ± 0.07 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.08$). Hipotiroid hasta grubunda VAI 2.2 ± 1.13 kontrol grubunda 2.05 ± 1.62 olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.553$). Hipotiroidi hasta grubunda LAS 49.94 ± 25.9 kontrol grubunda LAS 40.97 ± 31.17 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.09$). Antropometrik ölçümler ile HOMA-IR arasında spearman korelasyon testi sonuçları Tablo-2'de verilmiştir. HOMA-IR değerleri BKİ, bel çevresi, bel-boy oranı, VAI ve LAS gibi antropometrik bulgularla pozitif korelasyon göstermektedir.

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Metabolik Özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=44)	Hipotiroidi Grubu (n=79)	p
Yaş(yıl)	38.8 ± 10.3	37.8 ± 8.7	0.602
Cinsiyet			
(kadın/ erkek)	(42/2)	(68/11)	0.075
Kilo(kg)	77.16 ± 13.97	76.57 ± 14.63	0.828
Boy(cm)	160.73 ± 4.88	161.13 ± 8.18	0.768
Bel Çevresi(cm)	89.77 ± 11.07	93.75 ± 11.55	0.066
Kalça Çevresi(cm)	104.7 ± 11.41	106.16 ± 11.32	0.496
BKİ (kg/m ²)	29.95 ± 5.77	29.47 ± 4.99	0.626
Bel/Kalça Oranı	0.86 ± 0.04	0.88 ± 0.05	0.006
Bel/Boy Oranı	0.56 ± 0.07	0.58 ± 0.07	0.080
Lipid accumulation product (LAP)	40.97 ± 31.17	49.94 ± 25.9	0.090
Visseral Adipozite İndeksi (VAİ)	2.05 ± 1.62	2.2 ± 1.13	0.553
Total Kolesterol (mg/dL)	185.27 ± 31.83	203.34 ± 41.14	0.013
LDL (mg/dL)	112.43 ± 26.4	125.48 ± 36.26	0.038
HDL (mg/dL)	46.86 ± 11.55	48.25 ± 13.62	0.571
TG (mg/dL)	108.3 ± 53.3	126.28 ± 50.21	0.065
Açlık Glukozu(mg/dL)	89.41 ± 7.98	89.27 ± 8.43	0.927
Açlık İnsülini (mU/mL)	13.82 ± 17.91	10.82 ± 5.5	0.170
HOMA-IR	3.15 ± 4.26	2.41 ± 1.33	0.157

Tablo 2: Antropometrik Ölçümler ile İnsülin Direnci Arasındaki Korelasyon

	BMI	Bel Çevresi	Bel/Boy Oranı	Bel/Kalça Oranı	VAİ	LAP
İnsülin Direnci	0.312	0.360	0.360	0.149	0.249	0.263
P	0.000	0.000	0.000	0.099	0.006	0.003

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte, tiroid hormonu kardiyovasküler sistemi belirgin olarak etkilemektedir. Hipotiroidi hastalarında subklinik inflamasyon önemli patolojilerden birisidir. Subklinik inflamasyonun ateroskleroz patogenezinde rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5). Adipoz dokudan birçok sitokin, akut faz reaktanları ve inflamatuvar mediatörler salgılanır ve bu moleküller otokrin, parakrin ve sistemik etkiler ile glukoz metabolizması, proinflamatuvar ve inflamatuvar aktiviteler üzerinde etkili olurlar (6). Visseral yağ dokusunun subklinik inflamasyona sebep olduğu araştırmalar ile ortaya konmuştur (7).

KVH etyopatogenezinde birçok risk faktörü yer almaktadır. Bu risk faktörlerini de ayrı ayrı değerlendirmek mümkün değildir. KVH patogenezini anlamak ve risk faktörlerini tanımlamak, bu hastalığın önlenmesi ve tedavisi için önemlidir.

Fazla kiloluluk ve obezitenin belirlenmesinde birçok antropometrik ölçüm yöntemi kullanılmakta olup, en yaygın olarak kullanılanı BKİ'dir. Bel-çevresi, abdominal yağlanma ile güçlü düzeyde ilişkili olan bir antropometrik ölçüt olup son dönemde KVH riskinin belirlenmesi ve yönetilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. LAS yapılan çalışmalarda diyabet ve kardiyovasküler riski öngörmede BKİ'ne göre daha üstün görülmüştür (3,4). Hem erkek hem de kadınlarda bel-kalça oranı, bel çevresi, ve BKİ'ye göre diyabeti tahmin etmede LAS daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da LAS değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bel-boy oranı, erişkin kardiyometabolik risk etmenlerinin taranmasında, bel çevresi ve BKİ'ye göre daha iyi bir ölçüt olduğu bildirilse de bu ölçüt

ile ilgili bulgular toplumsal farklılıklar göstermektedir. Ayrıca, son dönemde yapılan çalışmalarda kullanılan antropometrik ölçütler olan bel-kalça oranının da KVH risk etmenleri ile ilişkili olduğu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda hipotiroidi hasta grubunda bel kalça oranı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Visseral yağ dokusu insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olarak bulunmuştur (7). Visseral yağ dokusu dağılımını göstermek için biyoelektrik empedans, manyetik rezonans görüntüleme, DEXA gibi farklı cihazlar kullanılır ve bu sebeple de visseral yağ dokusunun gösterilmesi çok kolay bir yöntem değildir (9,10).

VAİ visseral yağ dokusunun bir belirteci olup, insülin direnci için önemli bir göstergedir. Kardiyovasküler olaylar ve serebrovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diabetes mellitusun gelişim riski hakkında da fikir verebileceği söylenmiştir (9). Polikistik over sendrom hastalarında VAI'nin arttığı gösterilmiş olup, VAI ile insülin direnci ve subklinik inflamasyon arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (11,12). Turan ve ark. yaptığı çalışmada koroner arter hastalığı mevcut kişiler ile sağlıklı kontrol grubu VAI açısından karşılaştırılmış ve KAH olan grupta VAI istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit etmişlerdir (13). Biz hipotiroidi hasta grubumuzda VAI değerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak çalışmamızda HOMA-IR ile VAI arasında anlamlı bir korelasyon saptanması VAI'nin insülin direncini belirlemede kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Antropometrik ölçümler ile HOMA-IR arasında korelasyon olup olmadığını incelediğimizde; BKİ, Bel çevresi, Bel/Boy oranı ve VAI ve LAS ile HOMA-IR arasında korelasyon saptandı. Bu da bize VAI ve LAS santral obeziteyi göstermede kullanılabileceğini

düşündürmektedir. Özellikle günümüzde santral obezitenin önemi giderek vurgulanmaktadır ve yeni ölçümler kullanılmaktadır. VAI de bunlardan biridir ve hipotiroidi gibi KVH riski yüksek hastalarda santral obeziteyi değerlendirmek ayrıca önemli olmaktadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip gözlenen ilişkilerin yorumlanması sebep ve sonuç bakımından sınırlıdır. Visseral adipoz dokunun kantitatif değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilen manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerden yararlanılmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızda geleneksel antropometrik ölçümler yanında yeni antropometrik ölçümlerin hipotiroidi hastalarında kardiyometabolik riski öngörmedeki yeteneklerini ölçmeyi amaçladık. Basit ölçümler ile kardiyometabolik riskin belirlenmesi hipotiroidi hasta grubu için çok önemli olacaktır. Bu çalışmada yapılan ölçümlerde yeni antropometrik sonuçlar hipotiroidi grubunda sağlıklı gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen vaka sayısının kısıtlılığı istatistiksel farkı göstermeye yeterli olmamıştır. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile yeni antropometrik ölçümlerin önemi ortaya konacaktır.

REFERANSLAR

1. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity*. 2013; 21(8): 1690-4.
2. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2.
3. Kahn HS: The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care*. 2006; 29(1) :151-3.
4. Kahn HS: The lipid accumulation product performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:5.
5. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2) : 381-90.
6. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology*. 1999;140 (7): 3170-6.
7. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose

tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*. 1996; 19(9) : 983-91.

8. Yang C, Guo ZR, Hu XS, Zhou ZY, Wu M. A prospective study on the association between lipid accumulation product or body mass index and diabetes. *Chin J Epidemiol*. 2010, 31(1) :5-8.
9. Volafova J, Bray GA. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue in the metabolic components of obesity. *Metabolism*. 2001;50(4) :425-35.
10. dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and nonobese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(5) :295-301.
11. Aydoğdu A, Haymana C, Tapan S, Taşlıpınar A, Yazıcı M, Başaran Y, et al. Polikistik over sendromu olgularında artmış visseral adipozite indeksi; inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenite arasındaki ilişki. *Gülhane Tıp Derg*. 2015;57: 107-10
12. Uruska A, Zolinska-Ziolkiewicz D, Niedzwiecki P, Pietrzak M, Wierusz-Wysocka B. TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice. *J Clin Lipidol*. 2018;12(3):734-40.
13. Turan Y, Demir V. Visseral Adipozite İndeksi ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. *Bozok Tıp Derg*. 2019;9(3):129-33.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ ÇALIŞANLARI ARASINDA TÜKENMİŞLİK SENDROMU İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Factors Associated with Burnout Syndrome Among Intensive Care Unit Professionals

Güvenç DOĞAN (0000-0001-7351-8968), Selçuk KAYIR (0000-0002-3176-7859), Tuba SARIYDIN (0000-0002-0374-3200), Ali Kemal ERENLER (0000-0002-2101-8504)

ÖZET

Amaç: Tükenmişlik sendromu (BS), yaygın olarak insanların yüz yüze çalıştığı mesleklerde bireylerin, duygusal yönden kendilerini tükenmiş hissetmeleri, işleri gereği karşılaştıkları insanlara karşı duyarsızlaşmaları ve kişisel başarı duygularında azalma şeklinde görülen bir sendromdur. Tükenmişlik sendromu; duygusal tükenme (EE), duyarsızlaşma (DEP) ve azalmış kişisel başarı (PA) ile karakterizedir. Maslach Tükenmişlik Envanteri (MBI) bu üç boyutu ayrı ayrı belirlemek için 22 sorudan oluşan bir ankettir. Bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) çalışanların BS prevalansını ve risk faktörlerini MBI kullanarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: YBÜ personeline; demografik verileri, çalışma yıllarını, YBÜ düzeyini ve mesleğini ve MBI'yi içeren bir anket uygulanmıştır. Çalışmaya toplam 115 çalışan katıldı.

Bulgular: Yüz on beş katılımcının MBI sonuçları değerlendirildiğinde, %68,7'sinin yüksek MBI-EE seviyesine sahip olduğu, %62,6'sının yüksek MBI-PA'ya ve %38,3'ünün orta düzeyde MBI-DEP'ye sahip olduğu belirlendi. Alt gruplarda erkek cinsiyete sahip olanlar değerlendirildiğinde; PA bayanlarda daha fazla idi ($p<0.001$). Seviye 2 YBÜ'de çalışanlarda DEP seviye 3'e göre daha fazla ($p=0.029$) PA daha az idi ($p=0.010$). Hemşirelerde PA doktorlara göre daha fazla iken ($p=0.011$) DEP doktorlara göre daha az idi ($p<0.001$).

Sonuç: Seviye 2 yoğun bakım ünitesinde çalışan kırk yaş üstü personellerin ve deneyimli çalışanların tükenmişlik sendromu riski daha fazladır. Doktorların tükenmişlik düzeyleri hemşirelerden daha fazlaydı.

Anahtar Kelimeler; Tükenmişlik sendromu; Yoğun bakım ünitesi; Maslach tükenmişlik envanteri

ABSTRACT

Objective: Burnout syndrome (BS) is commonly seen in the occupations where people work face-to-face, as individuals feel emotionally exhausted, desensitization towards the people they meet due to their jobs and decrease in their feelings of personal accomplishment. Burnout syndrome is characterized by emotional exhaustion (EE), depersonalization (DEP) and reduced personal accomplishment (PA). Maslach Burnout Inventory (MBI) is a questionnaire based on 22 questions to determine these three dimensions, separately. In this study, our aim was to evaluate the prevalence and risk factors of BS in intensive care unit (ICU) employees by using MBI.

Material and Methods: A survey involving demographical data, working years, level of ICU and profession, and MBI was applied to the ICU personnel. A total of 115 employees attended to the study.

Results: When MBI results of 115 participants were evaluated, it was determined that 68.7% had high level of MBI-EE, 62.6% had high level of MBI-PA and 38.3% had moderate level of MBI-DEP. PA was higher in women ($p<0.001$). Patients in level 2 ICU had more PA than DEP level 3 ($p=0.029$) and less PA ($p=0.010$). In nurses, PA was higher than physicians ($p=0.011$) and DEP was less than physicians ($p<0.001$).

Conclusion: Persons over forty years and experienced professionals working in level 2 ICU are under risk of BS. Physicians were determined to be under more risk of BS when compared to nurses.

Keywords: Burnout syndrome; Intensive care unit; Maslach burnout inventory

Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hitit Üniversitesi, Çorum

Güvenç DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi
Selçuk KAYIR, Dr. Öğr. Üyesi
Tuba SARIYDIN, Dr. Öğr. Üyesi
Ali Kemal ERENLER, Doç. Dr.

İletişim:

Güvenç DOĞAN, MD
Hitit University, Erol Olçok Education and Research Hospital, Department of Anesthesiology, Çorum, Turkey
Tel: +905324025208
e-mail: guvencdogan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.08.2019
Kabul tarihi/Accepted: 19.02.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.599884

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):240-47
Bozok Med J 2020;10(1):240-47

INTRODUCTION

The term “burnout” was first used in 1974 by Freudenberger in his study called “Staff burnout”. Shortly after that, in 1976, burnout syndrome was defined by Maslach and Jackson as a three dimensional syndrome characterized by exhaustion, cynicism and inefficacy, i.e. the opposite to engagement, described as energy, involvement and efficacy (1). Burnout has been described by Maslach et al. as a psychological syndrome arising in response to chronic interpersonal stressors on the job (2). Burnout describes a condition of fatigue, detachment and cynicism resulting from prolonged high levels of stress (3). The probable clinical impacts of BS are reported to be decreased well-being (insomnia, irritability, eating problems, and depressive problems) and increased sickleave among staff (4).

Maslach et al. also developed a survey -Maslach Burnout Inventory (MBI)- consisting of 22 questions with 5 options for each question in order to determine BS (5). The objective of the MBI is to measure the professionals’ physical and emotional exhaustion by assessing their feelings towards their own work (6). In the critical care setting, burnout rates may be driven by high workload, frequent changes in technology and guidelines, efforts for high-quality care and emotional challenges of dealing with critically ill patients and their relatives (7). Doctors and nurses who work in intensive care units (ICU) are thought to have higher levels of burnout because of their stressful work demands (8). The presence of burnout is a serious phenomenon, because it can lead to psychosomatic complaints, work-associated withdrawal behaviour, and a lower quality of care at ICUs (9).

Burnout is a dynamic process that can be influenced by working conditions, geographical region, hospital characteristics and health policies. Although this issue has been studied many times before, burnout levels in healthcare workers are affected by many factors. We hypothesized that considering these multifaceted factors in healthcare workers, we think that burnout syndrome will be high. In this study, we aimed to determine the burnout levels and factors contributing to BS in ICU personnel by using MBI.

MATERIALS AND METHODS

After ethical approval from a Hitit University Ethics Comitee (Number; 2018-124), surveys involving demographical data, working years, level of ICU and profession, and MBI were sent to 115 employees in the ICU of Hitit University School of Medicine. All the employees decided to participate in the study and signed the Informed Consent. The survey included demographic data and MBI scoring test (22-item questionnaire) identified by the three main components associated with burnout: emotional exhaustion (MBI-EE, nine items), personal accomplishment (MBI-PA, eight items) and depersonalization (MBI-DEP, five items). Each item was assessed as high, moderate and low. In our country, the Turkish adaptation was made by Ergin et al (10). The cut-offs used for high, moderate and low levels for each subgroups were as follows: MBI-EE; low, ≤ 16 ; moderate, 17-26; high, $27 \geq$; MBI-PA; low, $37 \leq$; moderate, 31-36, high $30 \geq$; MBI-DEP; low, $8 \geq$; moderate, 9-13; high, $14 \leq$. It is known that high levels of MBI-EE and MBI-DEP and a low level of MBI-PA indicates burnout. The survey was filled by a total of 115 employees (physicians and nurses) in the ICU setting in a private room in order to maintain privacy. The inclusion criteria was to be a nurse or a physician working in an intensive care unit during the study period. Those who were on medical leave, maternity leave and on vacation, or if they declined to participate in the study were excluded. Results of MBIs were compared with gender, age, working year, level of ICU and professions.

Statistical Analysis

The statistical analysis of data was performed by IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0, licence: Hitit University). The descriptive data were given as frequency, percentage, mean, standart deviation, median and minimum-maximum (min-max). Chi-square, and Fisher exact tests were used for ratio comparisons of categorical variables. For evaluation of normal distribution, Kolmogorov-Smirnow tests were used. The relationship between MBI scale scores and age and working years in ICU was evaluated with Spearman correlation coefficient. P value < 0.05 was considered statistically significant. Power analysis was performed by G-Power 3.1.9.2

Package Programme for Statistics. For n=115, $\alpha=0,05$, EffectSize $\rho=0,3$; Power was determined to be $(1-\beta)=0,92$.

RESULTS

A total of 115 employees [20 physicians (17.4%) and 95 nurses (82.6%)] participated into the study, voluntarily. Of the 20 physicians, 8 (40%) were male and 12 (60%) were female. Of the 95 nurses, 39 (41%) were male and 56 (59%) were female. General characteristics of the personnel is summarized in Table 1.

When MBI results of the participants were evaluated, it was determined that 68.7% had high level of MBI-EE (mean: $30.1\pm 8,0$), 62.6% had high level of MBI-PA (mean: 29.3 ± 5.3) and 38.3% had moderate level of MBI-DEP (mean: 11.1 ± 4.7). Results for MBI are summarized in Table 2.

When the survey results were compared according to gender; MBI-EE and MBI-DEP levels were not significantly different among genders ($p=0.420$, $p=0.080$).

Table 1. Characteristics of the participants

			Mean \pm SD	Median (Min-Max)
Age			32.3 \pm 7.6	32 (18-50)
Professional Experience (Year)			10.4 \pm 7.1	9 (1-33)
Years in ICU			6.6 \pm 5.9	5 (1-33)
			n	%
Age Groups		<30 Years	48	41.7
		30-39 Years	42	36.5
		\geq 40 Years	25	21.8
Gender	Physician	Female	6	30
		Male	14	70
	Nurse	Female	62	65.3
		Male	33	34.7
Level		Level 3 ICU	64	55.7
		Level 2 ICU	51	44.3
Experience Groups		<5 Years	25	21.7
		5-9 Years	34	29.6
		10-14 Years	23	20
		15-19 Years	20	17.4
		\geq 20 Years	13	11.3
Year Groups in ICU		<10 Years	90	78.3
		10-19 Years	19	16.5
		\geq 20 Years	6	5.2
Profession		Nurse	95	82.6
		Physician	20	17.4
ICU: Intensive Care Unit				

Table 2. Results of MBI of all participants

		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Emotional Exhaustion	1- I feel emotionally drained from my work	12	10.4	13	11.3	50	43.5	32	27.8	8	7.0
	2- I feel used up at the end of the work day	1	0.9	6	5.2	24	20.9	55	47.8	29	25.2
	3- I feel fatigued when I get up in the morning and have to face another day on the job	2	1.7	15	13.0	35	30.4	46	40.0	17	14.8
	4- Working with people all day is really a strain for me	10	8.7	21	18.3	39	33.9	31	27.0	14	12.2
	5- I feel I treat some recipients as if they were impersonal object.	28	24.3	31	26.9	27	23.4	16	13.9	13	11.3
	6- I feel frustrated by my job	14	12.2	25	21.7	32	27.8	26	22.6	18	15.7
	7- I feel I'm working too hard on my job	5	4.3	7	6.1	18	15.7	40	34.8	45	39.1
	8- Working with people directly puts too much stress on me	17	14.8	30	26.1	25	21.7	25	21.7	18	15.7
	9- I feel like I'm at the end of my rope	16	13.9	25	21.7	33	28.7	21	18.3	20	17.4
Personal Accomplishment	1- I can easily understand how my recipients feel about things	1	0.9	5	4.3	16	13.9	66	57.4	27	23.5
	2- I deal very effectively with the problems of my recipients	0	0.0	5	4.3	9	7.8	61	53.0	40	34.8
	3- I feel I'm positively influencing other people's lives through my work	0	0.0	4	3.5	20	17.4	56	48.7	35	30.4
	4- I feel very energetic	6	5.2	21	18.3	50	43.5	22	19.1	16	13.9
	5- I can easily create a relaxed atmosphere with my recipients	6	5.2	16	13.9	42	36.5	37	32.2	14	12.2
	6- I feel exhilarated after working closely with my recipients	3	2.6	22	19.1	31	27.0	41	35.7	18	15.7
	7- I have accomplished many worthwhile things in my work	2	1.7	21	18.3	42	36.5	38	33	12	10.4
	8- In my work, I deal with emotional problems very calmly	3	2.6	17	14.8	32	27.8	37	32.2	26	22.6
Depersonalization	1- I feel I treat some recipients as if they were impersonal 'objects'	50	43.5	29	25.2	21	18.3	12	10.4	3	2.6
	2- I've become more callous to ward people since I took this job	35	30.4	38	33.0	19	16.5	18	15.7	5	4.3
	3- I worry that this job is hardening me emotionally	16	13.9	30	26.1	30	26.1	29	25.2	10	8.7
	4- I don't really care what happens to some recipients	79	68.7	13	11.3	7	6.1	10	8.7	6	5.2
	5- I feel recipients blame me for some of their problems	39	33.9	44	38.3	15	13.0	10	8.7	7	6.1
	MBI: Maslach Burnout Inventory										

However, MBI-PA levels were significantly higher in males ($p<0.001$). When subgroups were compared as low, moderate and high, a greater frequency of high level of MBI-PA was obtained in females when compared to males.

When groups were compared according to age groups, it was determined that MBI-EE, MBI-PA and MBI-DEP levels were not significantly different among groups ($p=0.399$, $p=0.923$, $p=0.085$, respectively).

When wards were compared; MBI-PA levels were higher in personel working in level 3 ICU when compare to those working in level 2 ICU ($p=0.010$). MBI-DEP levels were higher in personel working in level 2 ICU when compare to those working in level 3 ICU ($p=0.029$). MBI-EE levels were not significantly different among ICU groups ($p=0.060$).

When groups were compared according to working years groups, it was determined that MBI-EE, MBI-PA and MBI-DEP levels were not significantly different among groups ($p=0.296$, $p=0.374$, $p=0.077$, respectively).

When professions were compared, MBI-PA levels were found to be higher in nurses when compared to physicians ($p=0.011$). MBI-DEP levels also were found to be higher in physicians when compared to nurses ($p<0.001$). MBI-EE levels were not significantly different among profession ($p=0.086$). Comparison of characteristics of participants according to subgroups of MBI is summarized in Table 3.

According to the results of correlation analysis between age, working years in ICU and MBI-EE, MBI-DEP and MBI-PA, only statistically significant correlation was found between age, working years in ICU and MBI-EE scale scores ($r=0.392$, $p<0.001$; $r=0.292$, $p=0.042$, respectively).

DISCUSSION

According to the results of our study, higher risk for MBI-PA was associated with female gender, working in level 3 ICU, and being a nurse. In addition higher risk for MBI-DEP was associated with working in

level 2 ICU, and being a physicians. Our results are in contradiction with numerous previous studies. Intensivists are known to be at a higher risk of BS (11). In a study by 91 nurses in ICU, burnout was presented by 14.29% of the nurses and 10.98% had symptoms of depression. The higher the level of MBI-EE and MBI-DEP, and the lower MBI-PA were significantly correlated with the depressive symptoms. Additionally, MBI-EE, the nucleus of burnout, showed a stronger correlation with depressive symptoms (12). In our study, when all participants were considered, the highest frequency was obtained in MBI-EE which means that ICU personnel in our hospital are under a high risk for depression and related disorders. Our findings are in contradiction with the results of the study among anesthesiologists by Barbosa et al., who found high level of MBI-EE in 25.58%, high level of MBI-PA in 51.16% and high level of MBI-DEP in 44.19%. The highest frequency of high score was obtained in MBI-PA (5). It is known that in environments in which the professionals report having autonomy and control over the environment tend to present lower levels of MBI-EE (6). In order to obtain lower MBI-EE scores, it may be useful to organize working conditions in our ICU in collaboration with administrators.

Results of a study by Guntupalli et al. revealed that gender had no effect on BS development (13). Lederer et al. also reported that fully developed burnout or burnout risk was not related to demographical characteristics, including gender, of the employees (14). Against stress, women show turning to one self as defence mechanisms, whereas the men show aggressiveness-anger as trouble of mood. The women doctors show depression-disheartement as trouble of mood, the men doctors show tension-anxiety (15). Accordingly, in a study by Myhren et al. it was reported that females scored higher than males on vulnerability (16). To our knowledge, our findings are unique when literature is investigated. This was due to the fact that the number of males in the ICU staff was lower and the severe working conditions.

In our study, employees over 40 years and working in ICU for over 20 years had higher scores.

Table 3. Comparison of subgroups of MBI

		Low (n,%)	Moderate (n,%)	High (n,%)	P values
	Gender				
MBI-EE	Male	4 (8.5)	14 (29.8)	29 (61.7)	0.420 ^b
	Female	3 (4.4)	15 (22.1)	50 (73.5)	
MBI-PA	Male	10 (21.3)	20 (42.6)	17 (36.2)	<0.001 ^b
	Female	2 (2.9)	11 (16.2)	55 (80.9)	
MBI-DEP	Male	14 (29.8)	15 (31.9)	18 (38.3)	0.080 ^a
	Female	26 (38.2)	29 (42.6)	13 (19.1)	
	Age				
MBI-EE	<30	5 (10.4)	13 (27.1)	30 (62.5)	0.399 ^b
	30-39	1 (2.4)	12 (28.6)	29 (69.0)	
	≥40	1 (4.0)	4 (16.0)	20 (80.0)	
MBI-PA	<30	5 (10.4)	11 (22.9)	32 (66.7)	0.923 ^b
	30-39	4 (9.5)	13 (31.0)	25 (59.5)	
	≥40	3 (12,0)	7 (28,0)	15 (60.0)	
MBI-DEP	<30	15 (31,3)	24 (50,0)	9 (18,8)	0.085 ^a
	30-39	16 (38.1)	15 (35.7)	11 (26.2)	
	≥40	9 (36.0)	5 (20.0)	11 (44.0)	
	ICU level				
MBI-EE	Level 3	5 (7.8)	21 (32.8)	38 (59.4)	0.060 ^b
	Level 2	2 (3.9)	8 (15.7)	41 (80.4)	
MBI-PA	Level 3	2 (3.1)	21 (32.8)	41 (64.1)	0.010 ^a
	Level 2	10 (19.6)	10 (19.6)	31 (60.8)	
MBI-DEP	Level 3	26 (40.6)	27 (42.2)	11 (17.2)	0.029 ^a
	Level 2	14 (27.5)	17 (33.3)	20 (39.2)	
	Working Year				
MBI-EE	<10	5 (8.5)	18 (30.5)	36 (61.0)	0.296 ^b
	10-19	2 (4.7)	10 (23.3)	31 (72.1)	
	≥20	0 (0.0)	1 (7.7)	12 (92.3)	
MBI-PA	<10	5 (8.5)	14 (23.7)	40 (67.8)	0.374 ^b
	10-19	6 (14.0)	15 (34.9)	22 (51.2)	
	≥20	1 (7.7)	2 (15.4)	10 (76.9)	
MBI-DEP	<10	20 (33.9)	28 (47.5)	11 (18.6)	0.077 ^b
	10-19	16 (37.2)	14 (32.6)	13 (30.2)	
	≥20	4 (30.8)	2 (15.4)	7 (53.8)	
	Profession				
MBI-EE	Doctor	0 (0.0)	2 (10.0)	18 (90.0)	0.086 ^b
	Nurse	7 (7.4)	27 (28.4)	61 (64.2)	
MBI-PA	Doctor	6 (30.0)	5 (25.0)	9 (45.0)	0.011 ^b
	Nurse	6 (6.3)	26 (27.4)	63 (66.3)	
MBI-DEP	Doctor	3 (15.0)	3 (15.0)	14 (70.0)	<0.001 ^a
	Nurse	37 (38.9)	41 (43.2)	17 (17.9)	

^a: Chi-square test, ^b: Fisher exact test MBI: Maslach Burnout Inventory, EE: Emotional Exhaustion, PA: personal accomplishment , DEP: Depersonalization, ICU: Intensive Care Unit

In a study, managerial position and years of experience, had no effect on burnout (13). However, a weak correlation between the length of experience and job satisfaction was also reported in another study (6). According to results of a study by Myhren et al., accordingly, experienced staff were reported to be less vulnerable (16). Tawfik et al. reported that BS was more common in experienced staff (17). Lower BS frequency may be explained by advanced problem-solving ability obtained from past experiences. However, in some conditions, increased working year may result in increased exposure to high workload and tendency to experience BS. Being in a poor workplace condition for a long time may cause exhaustion, such as in our study.

Another interesting finding in our study was that employees in level 2 had higher scores for MBI-DEP when compared to level 3 ICU. This means that personnel in level 2 ICU, regardless of other parameters, tend to experience DEP. In addition employees in level 3 had higher scores for MBI-PA when compared to level 2 ICU. In the literature, when the type of ICU is considered, the prevalence of depressive symptoms in nurses is not significantly different between the units (12). In a study, it was reported that personnel working ICU experience BS more often when compared to those work in palliative care. However, in the same study, when ICUs were compared any difference between units could not be obtained (16). Accordingly, multiple trauma patients, patients with prolonged mechanical ventilation and poor outcomes of patients may cause decreased job satisfaction in level 3 ICU.

Experiencing conflicts is known to be the most significant determinant of burnout. The personnel who had an education in ICU are likely to protect themselves from developing BS (7). Physicians tend to assume an emotionally neutral and technical attitude towards patients. More affiliation of nurses with patients may result in more conflicts with physicians (18). There are various studies in the literature investigating BS in respect to professions. In a study by Teixeira et al., although ICU personnel had a high level of burnout, there was not any difference between nurses and physicians. In the same study, nurses showed higher MBI-EE scores (19). In another study, burnout was

found to be more common in non-physicians (17). Raggio et al. reported higher scores of MBI-EE and MBI-DEP in physicians when compared to nurses (15). Another study also revealed that MBI-PA level in nurses was higher when compared to other parameters (3).

It was reported that resilience minimises and buffers the impact of negative outcomes of workplace stress on mental health of critical care professionals. As a result, resilience prevents the occurrence of burnout syndrome. Resilience improves not only their mental health, but also their ability to practice effectively (20). Thus, higher resilience that physicians have may be a protective feature from workplace stress and BS.

In another report, any statistical significance could not be obtained among professions regarding BS. However, it was also reported that physicians had significantly higher scores on job satisfaction compared to the nurses. Several factors are known to be associated with job satisfaction such as autonomy and workload. Physicians may have more autonomy and have a greater impact on patient related decisions than nurses in general. Working hours, number of nightshifts, nurse-to-bed ratio, organization, and relation to the unit leader may be different (16). Accordingly, the prevalence was found to be higher in the physicians (21). However, in a study, emotional exhaustion in MBI subscale was higher among nurses. Authors attributed this result to the fact that physicians share the burden of decision making and care of patients in group and with the attending physicians (22). In our study, DEP risk was found higher in physicians than in nurses. Physicians, particularly those in ICUs, generally confront an unlimited workload with an undetermined working hours. Number of daily admissions, stressful work environment, and increasing expectations of both administrators and families may be major stress factors. Additionally, continuous technologic developments in patients' care may also result in a sense of unsatisfactoriness in professionals.

CONCLUSIONS

According to our results; female gender, working in level 3 ICU, and being a nurse are the main factors to cause PA. Working in level 2 ICU, and being a physician

are the main factors to cause DEP. Interventions to reduce burnout prevalence for professionals in ICUs are needed. Health care facilities must focus on taking measures to alleviate high workload burden the professionals experience. Support from facilitators appears to be an important preventive factor (13). Additionally, experienced staff probably feel and undertake more responsibility on the ward in order to maintain the workplace harmony. Our recommendations to reduce BS are improving the employees' rights and make arrangements for socialization of employees.

Limitations

Our study also has some limitations. Firstly, due to study design, only one center has been included to the study. A multi-center study may provide more accurate information on causes of burnout syndrome in ICU. Secondly, other tests for determination of BS such as Human Services Survey and the Beck Depression Inventory could have been implied to the employees participating in the study. Also, correlation between other personal variables such as marital status, number of children, economic status, mood, etc. and MBI could have been evaluated.

REFERENCES

1. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Organ Behav.* 1981;2: 99–113.
2. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:397–422.
3. Profit J, Sharek PJ, Amspoker AB, Kowalkowski MA, Nisbet CC, Thomas EJ et al. Burnout in the NICU setting and its relation to safety culture. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(10):806–13.
4. Poncet MC, Toullic P, Papazian L, Kentish-Barnes N, Timsit JF, Pochard F, et al. Burnout syndrome in critical care nursing staff. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1;175(7):698-704.
5. Barbosa FT, Eloi RJ, Santos LM, Leão BA, Lima FJ, Sousa-Rodrigues CF. Correlation between weekly working time and burnout syndrome among anesthesiologists of Maceió-AL. *Braz J Anesthesiol.* 2017;67(2):115-21.
6. Guirardello EB. Impact of critical care environment on burnout, perceived quality of care and safety attitude of the nursing team. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017 Jun 5;25:e2884.
7. Martins Pereira S, Teixeira CM, Carvalho AS, Hernández-Marrero P; InPalln. Compared to Palliative Care, Working in Intensive Care More than Doubles the Chances of Burnout: Results from a Nationwide Comparative Study. *PLoS One.* 2016 Sep 9;11(9):e0162340.
8. Bakker AB, Le Blanc PM, Schaufeli WB. Burnout contagion among intensive care nurses. *J Adv Nurs.* 2005;51:276-87.
9. Cubrilo-Turek M, Urek R, Turek S. Burnout syndrome--assessment of a stressful job among intensive care staff. *Coll Antropol.* 2006 Mar;30(1):131-5.
10. Ergin C. (1992). Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
11. Shehabi Y, Dobb G, Jenkins I, Pascoe R, Edwards N, Butt W. Burnout syndrome among Australian intensivists: a survey. *Crit Care Resusc.* 2008 Dec;10(4):312-5.
12. Vasconcelos EM, Martino MMF, França SPS. Burnout and depressive symptoms in intensive care nurses: relationship analysis. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(1):135-41.
13. Guntupalli KK, Wachtel S, Mallampalli A, Surani S. Burnout in the intensive care unit professionals. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(3):139-43.
14. Lederer W, Kinzl JF, Traweger C, Dosch J, Sumann G. Fully developed burnout and burnout risk in intensive care personnel at a university hospital. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36(2):208-13.
15. Raggio B, Malacarne P. Burnout in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Apr;73(4):195-200.
16. Myhren H, Ekeberg O, Stokland O. Job Satisfaction and Burnout among Intensive Care Unit Nurses and Physicians. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:786176.
17. Tawfik DS, Sexton JB, Kan P, Sharek PJ, Nisbet CC, Rigdon J, Lee HC, Profit J. Burnout in the neonatal intensive care unit and its relation to healthcare-associated infections. *J Perinatol.* 2017;37(3):315-20.
18. Corser WD. The contemporary nurse-physician relationship: insights from scholars outside the two professions. *Nurs Outlook.* 2000;48(6):263-8.
19. Teixeira C, Ribeiro O, Fonseca AM, Carvalho AS. Burnout in intensive care units - a consideration of the possible prevalence and frequency of new risk factors: a descriptive correlational multicentre study. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):38.
20. Arrogante O, Aparicio-Zaldivar E. Burnout and health among critical care professionals: The mediational role of resilience. *Intensive Crit Care Nurs.* 2017;42:110-15.
21. Barros Dde S, Tironi MO, Nascimento Sobrinho CL, Neves FS, Bitencourt AG, Almeida Ade M, et al. Intensive care unit physicians: socio-demographic profile, working conditions and factors associated with burnout syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(3):235-40.
22. Fumis RRL, Junqueira Amarante GA, de Fátima Nascimento A, Vieira Junior JM. Moral distress and its contribution to the development of burnout syndrome among critical care providers. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):71

OSTEOPOROZUN MEDİKAL TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ

Drugs Used for Medical Treatment of Osteoporosis and Their Side Effects

Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN (0000-0002-5313-5633), E Dilek KESKİN(0000-0001-5300-6391)

ÖZET

Osteoporoz tedavisinde antirezorbtif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu vardır. Tedavinin amacı, kemik formasyonunu arttırmak ve aşırı kemik rezorpsiyonunu önlemektir. Postmenopozal osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarında bifosfonatlar en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bu nedenle Bifosfonat (BF) yan etkilerine geniş yer verilir, kullanılan diğer osteoporoz ilaçlarından olan Denosumab ve Teriparatid yan etkilerinden ve yakın takibinden detayları ile bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler; *Osteoporoz; Kırık; tedavi; Yan etki*

ABSTRACT

A wide range of medications including both antiresorptive and anabolic agents are available in the medical treatment of osteoporosis. The aim of treatment is to increase bone formation and to inhibit excessive resorption. Bisphosphonates are the most commonly used drugs in postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. Therefore, the side effects of bisphosphonate (BF) will be discussed extensively, also the side effects and close monitoring of Denosumab and Teriparatide will be indicated in details.

Keywords: *Osteoporosis; Fracture; treatment; Side effect*

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı

Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN, Dr.
E Dilek KESKİN, Prof.Dr.

İletişim:

Dr. Nursel DOĞANYİĞİT KUZAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı
Tel: +90 (506) 704 61 64
e-mail:
nurselganyigit@gmail.com

Geliş tarihi/Received:01.11.2018
Kabul tarihi/Accepted: 25.07.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.477176

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):248-55
Bozok Med J 2020;10(1):248-55

GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1,2).

Tanı alan hastaların medikal tedavisinde antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşımda; kırık riskini azaltmak için ilk seçenek antirezorptif ilaçlardır (1). Anabolik ajanlar genellikle şiddetli osteoporozu olan hastalarda önerilir. Her iki gruptaki ilaçların da başta gastrointestinal sistem, çene osteonekrozu (ÇON), patolojik kırık olmak üzere çok sayıda yan etkileri mevcuttur. Derlememizde en sık kullanılan ilaçlar olarak antirezorptif ajanlardan bifosfonatlar, denosumab ve raloksifen; anabolik ajanlardan teriparetidin yan etkileri ele alınacaktır (3,4).

BİFOSFONATLAR

Bifosfonatlar (BF), genelde iyi tolere edilen, güvenilir ilaçlar olmalarına rağmen ilaç alımını takiben bazı hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ve influenza benzeri, akut faz reaksiyonu izlenebilmektedir. İntravenöz (İV) Zoledronik asit uygulanan hastalarda atriyal fibrilasyon tanımlanmış ancak takip eden çalışma ve analizlerde BF ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Aynı şekilde BF kullanımı ile çene osteonekrozu (ÇON), özofagus kanseri ve atipik femur kırığı arasında olası düşük riskli bir ilişki bulunmaktadır. Ancak bu yan etkilerin net olarak belirlenmesi için çok merkezli prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (3,5,6). Kemik yıkımının güçlü inhibitörleri olan BF'lar etkilerini osteoklast (kemikte yıkımı gerçekleştiren hücreler) aktivitesini ve sayısını azaltarak gösterirler. Taşıyıcı lipitlere düşük affiniteleri ve hücreler arası geçişi engelleyen negatif polariteleri nedeniyle barsaklardan emilimleri düşüktür ve oral alınan dozun ancak %0,6-%3'ü emilir. Kısa sürede plazmadan temizlenen BF'ların %50'si kemiklerde yoğunlaşır. Diğer dokulara geçişleri düşük olduğundan yan etki potansiyelleri de düşüktür. Plazmada kalan diğer kısım metabolize olmadan idrar yoluyla atılır. BF'ların vücutta yarılanma ömürleri oldukça uzundur, örneğin alendronatın insanlarda terminal

yarı ömrünün on yılı aştığı hesaplanmıştır ve bu durum alendronatın ilaç kesilmesinden sonra bile kemiklerden salınımının devam ettiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde Alendronatın 3-10 yıl, risedronatın 3-5 yıl, ibandronatın 3 yıl süreli kullanımı sonrası oluşan yan etkilerin ve ilaç bırakma oranlarının plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir (7,8). HORIZON çalışmasında Zoledronik asitin 3-6 yıl kullanımı değerlendirilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Zoledronik asit kullanan grupta yan etki görülme sıklığı plasebo grubundan daha yüksek bulunmuş olsa da ilaç bırakma oranları arasında plasebo grubu ile fark gösterilememiştir (7). Farklı BF'ların etkinlik ve güvenilirlik yönünden birebir karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır, MOTION çalışmasında ise haftalık 35 mg alendronat ile aylık 150 mg ibandronat kullanımı karşılaştırılmış, influenza benzeri hastalık gibi kısa süreli olayların ibandronat grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (8,9,10). Bifosfonatlar kullanımı sırasında subtorakenterik veya diafizal kırıklar, ÇON, influenza benzeri semptomlar, eklem veya kas ağrıları, atriyal fibrilasyon, renal ve gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları, özofagus kanseri ve oküler inflamasyon gibi yan etkiler görülebilir. Atipik Femoral Kırık

Bifosfonat kullanan hastalarda atipik femoral ve diafizal kırık vakaları bildirilmiştir, ancak BF kullanımı ve kırık gelişimi arasındaki ilişki net değildir (11,12). Klinik pratikte kırık gelişmesinden birkaç ay önce başlayan kalça bölgesinde ağrı şikayeti olabilir. Genellikle hastalarda kırığa neden olabilecek travma öyküsü bulunmaz ve bazı olgularda bilateral kırıklar gelişebilir. Radyolojik görüntüde kortikal hipertrofinin olduğu bölgede unikortikal ayrılma ile birlikte basit transvers veya kısa oblik kırık izlenir (13). Boonen ve arkadaşları Danimarka'da 16.000 kalça kırığı olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında subtrokanterik kırıkların, alendronatın yan etkisi olmasından çok, osteoporozun sonucu olarak ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (14). Somford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3 yıl boyunca 3412 kalça kırığı olan hastayı değerlendirmişler, bunlardan 50 yaş üstünde olanlarının sadece %1'inde subtrokanterik kırık olduğu ve bunların da %90'ının kırık olduğu dönemde alendronat kullanmadığını tespit etmişlerdir (15).

Bildirilen olgularda diabetes mellitus, kronik steroid kullanımı, aynı tarafta kalça veya dizde ciddi osteoartrit gibi diğer predispozan faktörlerin de olması nedeniyle kırıkların etyopatogenezi alendronat sorumlu tutulamamıştır. FIT, FLEX ve HORIZON-PFT gibi uzun süreli BF kullanımı ile ilgili çalışmaların retrospektif değerlendirilmesinde de 10 yıl BF kullanan kadınlarda subtrokanterik ve diafizal kırıkların nadiren ortaya çıktığı ve kırıkların BF ile ilişkilendirilmesinin mümkün olmadığı bildirilmiştir (7). Bifosfonat kullanımı ile atipik femoral ve diafizal kırık arasındaki ilişki net olarak ortaya konamasa da, günlük pratiğimizde 3-5 yıllık BF tedavisi sonrası hastalar yeniden değerlendirilmeli ve gereklilik halinde ilaç kullanımına ara verilmelidir. Hastaların rutin kontrolleri sırasında kalça ve kasık ağrısının sorgulanmalı, şüphe duyulması halinde radyografi çekilmesi ileri tetkikler ile kırıkların erken dönemde fark edilmesi sağlanmalıdır.

Çene Osteonekrozu

Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu (ÇON), osteoporoz tedavisinin de yaygınlaşmasıyla giderek artan klinik öneme sahiptir. Çene osteonekrozu oral kavitede en az 8 haftadır devam eden nekrotik kemik varlığı ile karakterize, oral veya perioral bölgede yumuşak doku şişliği, ağrı, kanama, pürülan akıntı ve fistülleşme, halitozis (ağız kokusu), alt dudakta parestezi ve diş kaybı ile kendini gösteren klinik bir tablodur (16). Normal popülasyonda ÇON görülme sıklığı yılda 1/100,000'in altındadır. Bu rakam BF kullanan onkolojik hastalarda %2 -11, osteoporozlu olgularda ise 1/10,000 -1/100,000 arasında değişmektedir (17). İnvazif dental tedavi, yüksek doz İV BF tedavisi alan onkolojik, kemoterapi ve immunsupresyon uygulanan hastalar, periodental hastalıkları, AIDS olanlar ve sigara kullananlar ÇON gelişimi için riskli grupta yer almaktadırlar. Postmenapozal osteoporoz tedavisi için BF kullanan hastalarda ise görülme sıklığı çok daha düşüktür.

Postmenapozal osteoporozda Alendronat, risedronat ve ibandronat tedavisi ile ilgili yapılan hiçbir klinik çalışmada ÇON olgusu bildirilmemiştir. Yaklaşık 8.000 olgu ile yapılan HORIZON çalışmasında ise hem zolendronik asit hem de plasebo grubunda sadece birer olguda ÇON ile uyumlu semptom ve bulgular

ortaya konmuştur ve uygun tedavi sonrası klinik tablo düzelmiştir (18). Osteoporoz tedavisinde kullanılan dozlarda BF kullanımı ile ÇON arasındaki ilişki, prospektif kontrollü çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle henüz açıklığa kavuşturulamamış olsa da klinisyenlerin BF tedavisi öncesi oral yakınmaları sorgulaması, son bir sene içinde diş hekimi muayenesi yaptırmamış olgularda tedbirli davranması önerilebilir. Bifosfonat kullanan olgularda dental cerrahi planlanması halinde 3 ay önce BF'ların kesilmesi ve oral mukoza tamamen iyileştikten sonra tekrar ilaca başlanması, hastaların ağız bakımı için eğitimi almaları önerilmektedir (19). Ancak, dental cerrahi ÇON gelişiminin önlenmesi için antirezortif tedaviye ara verilmesi veya bekleme periyodunun ne kadar olması gerektiğine dair elimizde yeterli kanıt mevcut değildir. Bifosfonatların kesilmesinin ÇON gelişim riskini azaltmayabileceği bununla beraber osteoporoz tedavisinin sonuçları üzerinde olumsuz etkisi olabileceği belirtilmiştir. Zira hangi hastada ÇON gelişeceğini belirleyen geçerli bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Ancak önemli risk faktörleri olan hastalarda BF tedavisinin kesilmesinin gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sigara kullanımının bırakılması, alkol alımının sınırlandırılması, oral hijyenin korunması ve düzenli diş hekimi kontrolü ÇON riskinin azaltılmasında uygulanabilecek optimal yaklaşımlardır. Sonuç olarak BF tedavisine devam edilmesinin yararları ve zararları bireysel olarak değerlendirilmelidir (20).

Gastrointestinal Yan Etkiler ve Özofagus Kanseri

Klinik pratikte oral BF kullanan hastalarda en sık karşılaşılan sorular GİS ile ilgilidir. Bifosfonatların GİS'ten çok az miktarda emilmesi yüksek miktardaki BF'ların GİS mukozası ile temas etmesine neden olur. Mukozal irritasyon bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi istenmeyen etkilere yol açabilmektedir. Literatürde oral BF kullanımının plasebo ile karşılaştırılan çok merkezli prospektif randomize çalışmalarda BF kullanımı sonucu karşılaşılan GİS problemlerin plasebo ile benzer oranda olduğu tespit edilmiştir (21).

FİT çalışmasında alendronat ve plasebo, VERT çalışmasında ise Risedronat ve plasebo alan hasta grupları karşılaştırılmış ve GİS yan etki açısından fark bulunmamıştır (7). HORIZON çalışmasında ise İV

zoledronik asit ile plasebo alan gruplar karşılaştırılmış bulantı, kusma, ishal, üst abdominal ağrı ve dispepsi gibi GİS yan etkilerin zoledronik asit grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7,22). Daha nadir görülen ancak ciddi seyirli özofajiyal ülserasyonun oral pamidronat ve alendronat kullanımından sonra daha sık görülmektedir (23). Diğer nadir ve mortaliteye neden olabilecek komplikasyon olan ise özefagus kanseridir. 1995-2008 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde özofagus kanseri gelişmiş olguların taranması sırasında 21 olguda ise özefagus kanseri gelişiminden sorumlu ilacın alendronat olduğu, 2 olguda ise özofagus kanseri gelişimine uygun prekanseröz doku tespit edilmiştir. Yine aynı yayında Avrupa ve Japonya'dan bildirilen olgular değerlendirilmiş 31 olguda Barrett özofagus gibi risk faktörleri tespit edilmiş olsa da tüm vakalar için ortak risk faktörleri belirlenememiştir. Bazı vakalarda ise tanı konmasından yaklaşık 6 ay önce başlanan alendronatın kanser gelişim sürecine etkisi tartışılmaktadır (24). İngiltere'de yapılmış başka bir çalışmada ise; 1995-2005 yılları arasında özofagus, mide ve kolorektal kanser tanısı almış sırasıyla 2954, 2018 ve 10641 olgu incelenmiş ve yaşlı popülasyonda %1 olan özofagus kanserinin 5 yıllık insidansının oral BF kullanan kişilerde, %2'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu riskin yaklaşık 5 yıl kullanımdan sonra daha da arttığı bildirilmiştir. Ancak diğer GİS kanserleriyle ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle BF'lar özefagus hastalığı ya da disfajisi olan hastalarda BF kullanımından kaçınılması önerilmektedir (25).

Renal Yan Etkiler

Bifosfanatların vücutta eliminasyona uğramadan, glomerüler filtrasyon ve proksimal tübuler sekresyon yoluyla böbreklerden atılırlar. İntravenöz tedavilerde erişilen yüksek BF kan konsantrasyonları, akut renal sorunlara yol açabilir. Oral BF'ların terapötik dozlarında bu etkiye rastlanmamıştır. Ancak kreatinin klirensi 30 ml/dk'dan düşük vakalarda, BF tercih edilmemesi uygundur (26). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda renal yan etkiler bakımından alendronat, risedronat ve ibandronatın plasebo ile benzer olduğu bildirilmiştir (27). Zoledronik asitin osteoporoz tedavisinde kullanımı ile 9 ila 11. günlerde hafif ve geçici serum kreatinin yüksekliği izlenebildiği ve kreatin yüksekliğinin kalıcı olmadığı, renal yan etkilerin plasebo ile benzer olduğu

bildirilmiştir. Fakat zoledronik asitin yüksek doz kullanımını gerektiren; metastatik kemik hastalıkları, maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi durumlarda, renal sorunlar ile birlikteliği mevcuttur.

Tedavi öncesi böbrek fonksiyon testlerinin yapılması, ilaç infüzyonunun uzun sürede yapılması ve uygun doz ayarlamaları ile renal yan etki gelişme olasılığı minimuma indirilebilir (28).

İnfluenza Benzeri Semptomlar

Yüksek ateş, titreme, miyalji ve artralji gibi özellikle pamidronat, zoledronik asit ve ibandronatın İV kullanımı ile ilişkilendirilen kısa süreli akut faz reaksiyonları ortaya çıkabilir. (29). Semptomlar infüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar görülebilir de 2-3 gün içinde kendiliğinden geçer. Tekrarlayan infüzyonlarda ise bu tip semptomların görülme sıklığı ve şiddeti azalır. Tedavi öncesi Asetaminofen kullanımı semptomların ortaya çıkışını önleyebilir ya da kısaltabilir.

Kemik, Eklem veya Kas Ağrıları

Bifosfonat tedavisine başlandıktan günler, aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilen, influenza benzeri semptomlarla bir arada olabilen ancak her zaman birliktelik göstermeyen eklem ve kas ağrıları tedavinin kesilmesinden sonra tamamen düzelebilir veya yavaş bir iyileşme izlenebilir. İyileşme sonrasında herhangi bir BF kullanımı semptomların yeniden başlamasına neden olabilir.

Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) yaşlı popülasyonda görülen en sık aritmi türüdür. Etiyolojisinde ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi çeşitli risk faktörlerinden bahsedilebilir. Hastaların BF öncesi dikkatlice sorgulanması ve EKG çekilmesi gereklidir. FIT çalışmasında, alendronat ile plasebo grubu kıyaslandığında ciddi AF görülme sıklığının alendronat grubunda, plaseboya göre daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Risedronat ile yapılan 15 bin vakanın izlendiği faz 3 çalışmasında AF ile ilişki bulunmamıştır (30). İbandronatın da AF insidansını arttırmadığını gösteren veriler mevcuttur. Bu bilgilere dayanarak BF'lerin AF gelişimi açısından muhtemel risk faktörü olmadığı söylenebilir. Yine de tüm ilaçlarda olduğu

gibi klinisyenler her osteoporozlu olguyu komorbid durumları dikkate alarak aritmi yönünden incelemeli ve BF tedavisi verirken dikkatli olmalıdır.

Oküler İnflamasyon

Oküler inflamasyon BF kullanan hastalarda nadiren rastlanan bir komplikasyondur. Bifosfonatların konjunktivit, irit, episklerit, sklerit ve üveit gibi çeşitli oküler inflamasyonlarla birlikteliğini gösteren oldukça az sayıda yayın mevcuttur. Ancak oral BF ile kıyaslandığında IV uygulamalarda daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Genellikle spesifik bir tedavi gerektirmeyen ve BF tedavisine devam edilirken iyileşen semptomlar için anti enflamatuvar bir göz damlası kullanılması yeterli olmaktadır. BF tedavisi sırasında nadiren üveit ve sklerit gibi ciddi oküler yan etkiler gelişebilir, tedaviye ara verilmesi gerekebilir.

DENOSUMAB

Denosumab, RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. Denosumab, kemik mikro çevresindeki öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoblast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini azaltmaktadır. Denosumab, diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş ya da o tedavileri alamayan yüksek kırık riskine sahip, osteoporotik kırık öyküsü olan ya da kırık için çoklu risk faktörüne sahip postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisinde tercih edilmektedir (31). Bu endikasyon için onaylanmış dozu 6 ayda bir subkutan (SC) 60 mg'dır. Denosumab ayrıca, yüksek kırık riskine sahip erkeklerde, meme kanserli aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda kemik kütlelerini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Yine dev hücreli kemik kanseri tedavisinde 120 mg'lık preparatı mevcuttur. Denosumabın'ın 60-90 yaşları arasında 7808 osteoporozlu kadında vertebra, vertebra dışı ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskinin azaldığı, 36. ay sonunda Denosumab ile vertebral kırık riskinin %68, non-vertebral kırık riskini %20 azaldığı tespit edilmiştir. FREEDOM uzatma çalışmasında ise üç yıl denosumab alan grup üç yıl daha tedaviye devam etmiş, üç yıl

plasebo alan gruptaki hastalar da çapraz geçiş ile üçüncü yıl sonunda denosumab tedavisine başlamıştır. Altı yıl denosumab alan grupta kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlendirilmiş lomber omurgada %15.2, total kalçada %7.5 artmış, plasebo grubundan çapraz geçiş yaparak, üç yıl denosumab alan grupta ise lomber omurgada %9.4, total kalçada %4.8 artış bulunmuştur. Sonuç olarak her iki grupta da tüm vücut KMY değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (32).

Denosumab, tedavisi sırasında hipokalsemi, ÇON, atipik femur kırığı gibi yan etkiler izlenebilir. Çalışma süresince uzun dönem izlenen hastalar arasında 6 olguda ÇON, bir olguda atipik femur kırığı görülmüş ve denosumab genel olarak iyi tolere edilmiştir. Denosumab, BF ile karşılaştırıldığında kemik mineral dokusuna bağlanmaması, uygulama kolaylığı ve böbrekten elimine olmaması nedeniyle tercih edilebilir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği, atriyal fibrilasyon gibi BF kullanımının mümkün olmadığı olgular ve yaşlı hasta grubunda uygun bir tedavi seçeneğidir (33). Ancak, renal yetmezliği olan olgularda hipokalsemi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipokalsemi

Denosumab tedavisi öncesinde kanda total ve iyonize kalsiyum düzeyi belirlenmeli, hipokalsemi varsa replasman yapıldıktan ve durum düzeldikten sonra denosumab tedavisine başlanmalıdır. Hipokalsemili olgularda yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıflama ve depresyon sıktr. İrritabilite, perioral parestezi, el ve ayaklarda karıncalanma, spontan ya da latent tetani bulguları saptanabilir. Latent tetaninin klinik bulguları, Chvostek ve Trousseau belirtisidir. Tetaninin ise tipik bulgusu karpopedal spazmdır. Ayrıca laringospazm, fokal ya da generalize nöbetler de görülebilir. EKG'de QT süresi uzar, repolarizasyon gecikir. Kalp hastalığı olanlarda dirençli konjestif kalp yetmezliği gelişir (34).

RALOKSİFEN

Raloksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM)'dür. Kemik üzerinde östrojen agonisti etkisi gösterir. Raloksifen, postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavisi için onay almıştır. 60 mg tab/gün dozunda kullanılmaktadır. Meme kanseri yönünden

yüksek riskli postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma görülmektedir (35). Vertebral kırıklardaki etkinliği MORE çalışmasıyla gösterilmiştir ve vertebral kırık riskinin %40 oranında azaldığı ve vertebral KMY'de %2-3'lük bir artış sağladığı tespit edilmiştir. Raloksifen non vertebral ve kalça kırık riskini azaltmada ise etkisiz bulunmuştur (36,37). Raloksifen, venöz tromboembolik hastalık riskinde 3 kat artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, venöz tromboemboli öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Diğer yan etkileri ise sıcak basmaları, gece terlemeleri gibi menopozal semptomlarda artış ve bacak kramplarıdır.

TERİPARATİD

Teriparatid (recombinant human Paratiroid hormon (PTH) FDA tarafından, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozunda, diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da hipogonadizme bağlı osteoporoz gibi yüksek risk oluşturan durumlar için onay almıştır (38). Teriparatid tedavisi öncesinde PTH ve D vitamini düzeyi ölçümü zorunludur. Tedaviye başlamadan önce, hastalarda hiperparatiroidizm ve osteomalazi olmadığı belirlenmelidir. İki yıldan daha uzun kullanımlarda güvenilirlik ve etkinliğinin bilinmemesi nedeniyle daha uzun süre kullanılmaz. Bu endikasyonlar için onaylı dozu 20 mcg SC injeksiyon 1x1/gün şeklindedir. Kullanım süresi değişik ülkelerde 18-24 ay arasında değişmektedir (39). Neer ve arkadaşlarının çalışmasında Teriparatid kullanımı sonucu vertebral kırık riski %65- 69, non-vertebral kırık riskinin ise %53-54 azaldığı saptanmıştır. Teriparatid ile vertebra, femur boynu ve total vücut KMY'de artış sağlanmış ve ilaç iyi tolere edilmiştir (40). Teriparatid kullanımına bağlı bulantı, ortostatik hipotansiyon ve bacak krampları, hiperkalsemi alerjik reaksiyonlar, ürtiker, baş ağrısı, Gİ semptomlar farenjit ve hayvan çalışmalarında saptanan osteosarkomdur.

Hiperkalsemi

Teriparatid kullanımı sonrasında geçici hiperkalsemi nadiren izlenir, genellikle hafif, asemptomatik seyredir. Hiperkalsemi bulguları: Anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, pankreatit, Letarji, hipotoni, reflekslerde azalma, konsantrasyon azalması, EKG'de PR mesafesinde uzama, QT intervalinde, kısalma, bradikardi, aritmi, senkoptur. Hastalarda bu

bulguların varlığı dikkatlice takip edilmelidir (41,42,43).

Ortostatik Hipotansiyon

Teriparatid kullanımı sırasında ilk birkaç dozda görülür. Hastaların ilaç uygulaması sonrasında yatar durumda geçmesi tavsiye edilir.

Osteosarkom

Teriparatid ile yapılan rat çalışmalarında osteosarkoma yol açtığı tespit edilmiş ve bu durum prospektüste "black box" olarak ifade edilmiştir. Rat çalışmalarında kullanılan dozlar, insan çalışmaları ile karşılaştırıldığında ilaç dozu 3-58 kat yüksektir ve ratlarda ömür boyu ilaç verilmiştir (44,45). Daha sonra devam edilen rat çalışmalarında insanlarda kullanılan dozun 3 katına kadar ilaç verildiğinde böyle bir yan etki görülmediği ortaya çıkmıştır (46). Osteosarkom riskinin olduğu Paget hastalarında, epifiz açıklığı devam edenlerde, kemiğe radyoterapi verilmiş olanlarda, kemik spesifik alkalen fosfataz artışının açıklanamadığı durumlarda Teriparatid kullanımı kontrendikedir. Osteosarkom gelişme olasılığı yetişkinlerde 1/250000 kadardır. Teriparatid, primer hiperparatiroidizm ve tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm durumlarında da kullanılmamalıdır.

SONUÇ

Osteoporoz ciddi ölçüde sosyal yük ve ekonomik maliyetin ortaya çıkmasına neden olan önemli bir hastalıktır (47,48). Osteoporoz tedavisinde yer alan ilaçların kullanımı sırasında nadir rastlansa da ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle tedavi planlanırken her olgunun bireysel olarak değerlendirilip, komorbid hastalıklar ve ilaç yan etkileri bakımından sorgulanması, kar-zarar oranını dikkate alarak tedavinin kişiye özel planlanması uygundur.

KAYNAKLAR

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
2. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013, Maturitas 75 2013; 392-396
3. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. Ther Clin Risk Manag 2010;21:325-43.

4. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-3617.
5. Black DM, Cummings SR, Karf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41
6. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
7. Miller PD: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis; In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ editors. *Osteoporosis 3.* Ed vol 2 ch 74. Elsevier American Pres, San Diego USA; 2008. p. 1725-41.
8. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 2008;3:279-97.
9. Miller PD, Epstein S, Seddarati F, Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:207-13.
10. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 2009;31:751-61.
11. Nieves JW, Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr Osteoporosis Rep* 2010;8:34-9.
12. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
13. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
14. Boonen A, Wakefield D, Huntjens K, van Helden S, Geusens P. The prevalence of subtrochanteric fractures in patients older than 50 years presenting with a clinical vertebral or non-vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2008;23.
15. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009;24:1736-40.
16. Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:491-512.
17. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
19. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2008;35:1391-7.
20. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-91
21. Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporosis Int* 1994;4:320-2.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. For HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22
23. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
24. Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:89-90.
25. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010.
26. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22:5038.
27. Lawson MA, Xia Z, Barnett BL et al. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010;92:149-55.
28. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid pausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:712-3.
29. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
30. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
31. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
32. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361:1914]. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
33. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
34. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi

- Kılavuzu, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Eylül 2016
35. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al (Raloxifene Use for the Heart [RUTH] Trial Investigators). Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-137.
 36. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [MORE] Investigators). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637-645.
 37. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al (Continuing Outcomes Relevant to Evista [CORE] Investigators). Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1514-1524.
 38. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014.
 39. AACE postmenopausal osteoporosis guidelines. *Endocr Pract*, Vol:16 (Suppl 3):1-37, November/ December 2010
 40. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
 41. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, consultant, Cipriani C, The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
 42. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia; pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 176-189.
 43. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones* 2009;8:83-95.
 44. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-321.
 45. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32:426-438
 46. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041-1045.
 47. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:186-91.
 48. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.

FENİLKETONÜRİ HASTALIĞI VE HASTALIĞA UYGUN GIDA ÜRETİMİ

Phenylketonuria Disease and Appropriate Food Production for Patients

Asuman ÇEVİK (0000-0003-0892-3267), Nilgün ERTAŞ (0000-0002-0671-2485)

ÖZET

Özel bileşimlerine veya üretim proseslerine bağlı olarak normal tüketim amaçlı gıdalardan kolaylıkla ayrılabilen, özel beslenme amaçları için uygun olan ve bu uygunluklarını etikette belirtecek şekilde piyasaya sunulan gıdalar arasında Fenilketonüri hastalarının beslenmesi amacıyla geliştirilen gıdalar da vardır. Fenilketonüri (FKU); fenilalanin (FA) aminoasidini tirozin aminoasidine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimi ya da bu enzimin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) yokluğu ya da yetersizliğinde ortaya çıkan, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkla doğan çocuklarda FA metabolize edilemez ve kanda birikmeye başlayarak beyine ve sinir hücrelerine zarar verir. FKU hastalığının tek tedavisi ömür boyu FA'dan kısıtlı diyet tedavisi uygulamasıdır. Diyetler yaş, cinsiyet, günlük enerji ihtiyacı gibi farklılıklar göz önüne alınarak düzenlenmekte, diyetin protein, enerji, vitamin, mineral ve FA bakımından yeterli ve dengeli olması gerekmektedir. FKU tedavisinde genel olarak düşük proteinli ve FA içeriği çok düşük gıdalar kullanılırken, günümüzde araştırılan yeni yöntemler arasında tetrahidrobiopterin (BH4/sapropterin), büyük nötral aminoasitler (LNAA), glikomakropeptid (GMP), fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi yer almaktadır. Bu alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılabilmesi için standardizasyonun sağlanması ve uzun dönemli daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri; Beslenme; Tetrahidrobiopterin; Fenilalanin amonyum liyaz; Glikomakropeptid.

ABSTRACT

Special dietary foods, which are easily separated from normal consumption foods due to their special compositions or production processes, are also developed for the feeding of phenylketonuria patients. Phenylketonuria (PKU); is an autosomal recessive metabolic disorder that occurs in the absence or inadequacy of the phenylalanine hydroxylase (PAH) enzyme, which converts the amino acid of phenylalanine (PA) to the amino acid tyrosine, or the tetrahydrobiopterin (BH4), which is the cofactor of this enzyme. In children born with this disease, phenylalanine does not metabolize and starts to accumulate in blood, damaging the brain and nerve cells. The only treatment of the PKU disease is lifelong phenylalanine-restricted diet therapy. The diets of the patients are organized by considering the differences such as age, gender and daily energy needs. In diet therapy of patients with phenylketonuria, the diet must be adequate and balanced in terms of protein, energy, vitamin, mineral and phenylalanine. While in general, low-protein foods and low-PA foods are used in PKU treatment, nowadays new methods including tetrahydrobiopterin (BH4 / sapropterin), large neutral amino acids (LNAA), glycomacropeptide (GMP) and phenylalanine ammonium lyase enzyme (PAL) are investigated. In order to use these alternative treatment methods, standardization and long-term more studies are required.

Keywords: Phenylketonuria; Nutrition; Tetrahydrobiopterin; Phenylalanine ammonium lyase; Glycomacropeptide.

Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Gıda
Mühendisliği Bölümü, Konya/ Türkiye

Asuman ÇEVİK, Doktora Öğr.
Nilgün ERTAŞ, Doç. Dr.

İletişim:

Doktora Öğr. Asuman ÇEVİK
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Gıda
Mühendisliği Bölümü, Konya/ Türkiye
Tel: 03323237926/4040
e-mail:
asuman.4@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.12.2018
Kabul tarihi/Accepted: 04.07.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.496842

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):256-63
Bozok Med J 2020;10(1):256-63

Makale 28-30 Kasım 2018 tarihinde Antalya'da düzenlenen International Conference on Food, Nutrition and Dietetics, Gastronomy Research (FONGAR 2018) Konferansında sözlü olarak sunulmuş, özeti yayınlanmıştır.

GİRİŞ

Fenil ketonüri (FKU); Fenil Alanin (FA) aminoasidini tirozin aminoasidine dönüştüren PAH enzimi ya da bu enzimin kofaktörünün eksikliği ya da noksanlığında ortaya çıkan otozomal resesif bir metabolizma bozukluğudur. 1934'te Asbjörn Fölling'in zihinsel özürü iki kardeş üzerinde yaptığı araştırmalar sonucunda bulunmuştur (1). Kanda biriken fenil ketonları idrar yoluyla atıldığı için FenilKetonÜri (FKU) adını almıştır. Esansiyel bir aminoasit olan FA'in kandaki miktarının artması merkezi sinir sistemi ve beyin hasarına ve neticesinde kognitif bozukluklara neden olur(2). Sık görülen akraba evliliklerinin ve bölgesel gen dağılımının bir sonucu olarak Türkiye'de her yıl yaklaşık 300-400 çocuk FKU hastalığı ile doğmaktadır (3). Tek tedavisi FA'den yani proteinden kısıtlı ömür boyu diyet uygulamasıdır. Ancak çok kısıtlı bir listeye sahip olması ve çevrenin normal gıdalar tüketme baskısı gibi nedenlerle diyetle uymak oldukça zordur. Özellikle büyüme ve gelişme döneminde diyetin sık sık ihmal edildiği belirlenmiştir (4). Araştırmacılar, doğal proteinlerin kısıtlanmasının, daha yüksek glisemik indeksli bir diyetle yol açtığını ve karbonhidrat (özellikle basit karbonhidratlar) bakımından zengin gıdaların tüketimini desteklediğini ve hatta fizyolojik olarak teşvik ettiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle FKU hastaları metabolik anormalliklere ve aşırı kiloya karşı eğilimlidirler (5). Son yıllarda yapılan FKU hastalarının karbonhidrat mekanizmalarının araştırıldığı bir çalışmaya göre, özellikle yetişkin ve aşırı kiloluların, karbonhidrat intoleransı ve insülin direnci riski altında oldukları ve bu durumun karbonhidrat içeriği yüksek beslenmeden kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca FKU hastalarında daha yüksek Aminoasit (AA) karışım bağımlılığı gözlenmiştir (6).

FKU'lu bireylerin uyum, metabolik kontrol ve yaşam kalitesini arttırmak için düşük FA diyetinin lezzetini ve çeşitliliğini geliştirmek için yeni diyet yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda besinsel yetersizlikleri gidermek, optimal büyümeyi ve duyuşsal tatmini sağlamak için AA karışımlarının geliştirilmesi üzerine ilgi artmıştır (7, 8, 9). Bu amaçla doğal olarak FA içeriği düşük protein kaynaklarından glikomakropeptit (GMP) (10, 11), çeşitli yollarla FA içeriği düşürülmüş protein hidrolizatları (12, 13, 14), beyin ve kan FA seviyesini

kontrol altında tutmaya yardımcı LNAA (15, 16, 17) ve BH4'in (18, 19, 20) diyetle ilavesi, henüz çalışma halinde olan fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enziminin (21, 22, 23) insanda kullanımı üzerine pek çok çalışma yapılmıştır.

FKU Hastalarının Beslenmesi

FKU hastalığının güncel uygulanabilir tedavisi protein içeriği düşürülmüş, FA ve tirozin içeriği ayarlanmış diyet uygulamasıdır. FA insanlar için esansiyeldir, bu nedenle tamamen FA'siz bir diyet düşünülemez. Tirozin normal metabolizmalarda FA'den sentezlenirken, FKU'lu bireylerde PAH enzimi eksikliğinden dolayı esansiyel olmakta, bu nedenle diyetle ilave edilmesi gerekmektedir (24).

FKU diyetleri; düşük protein (% 2.4-9) içeren doğal gıdaların kısıtlandığı diyet ve doğal gıdaların tüketilememesinden kaynaklı enerji ve protein yetersizliklerinin giderilmesi için FA içermeyen AA'lerle takviye edilmiş formülasyonların tüketildiği diyet olmak üzere birbirini tamamlayan iki diyetten oluşmaktadır. Diyet reçeteleri; hastaların yaş, cinsiyet, günlük enerji ihtiyacı gibi farklılıklar göz önüne alınarak düzenlenmelidir (25). FKU hastaları için özel hazırlanmış düşük protein ve/veya düşük FA içeriğine sahip, AA içerikleri düzenlenmiş karışımlar bulunmaktadır. Glutensiz ürünler, saf karbonhidrattan oluşan gıdalar ya da sıvı bitkisel yağlar düşük proteinli gıdalar için en büyük alternatiflerdendir (25, 26).

Pek çok üründe düşük kalorili bir tatlandırıcı olarak kullanılan aspartam, aspartik asit ve FA'den oluşan bir dipeptid türevidir ve metabolize edildiğinde FA açığa çıkacağı için FKU'lu hastalar için sakıncalıdır (27).

FKU HASTALARI İÇİN GIDA ÜRETİMİ

FKU hastaları için gıdalar; FA hariç bütün esansiyel besin öğelerini içeren gıdalar, FA içeriği düşürülmüş gıdalar ve kan FA seviyesini kontrol altında tutan gıdalar olarak üç gruba ayrılabilir. FA hariç bütün esansiyel besin öğelerini içeren gıdalar atıştırılabilir barlar ve sulandırılıp tüketilen tozlar gibi çeşitli şekillerde tüketime sunulmuştur. FA içeriği düşürülmüş gıdalar; düşük FA içeriğine sahip protein kaynaklarının ya da ikamelerinin hidrolizasyonu ile elde edilirler. Günlük

diyetlerinde hiç ya da çok az miktarda FA tüketebilen FKU hastaları için bu modifiye gıdalar geleneksel ürünlerin yerini alabilir (26). Kan FA seviyesinin kontrol altında tutulmasını sağlayan LNAA (15, 16, 17) ya da BH4 (18, 19, 20); hastaların sıkılma, çevresel baskı ve merak gibi nedenlerle diyetle uymayıp protein içerikli gıdaları tükettikleri dönemlerde diyetlere ilave edilebilmektedir (28, 29, 30, 31, 32).

Glikomakropeptid (GMP):Kazeinomakropeptit olarak da bilinen GMP, peynir üretimi sırasında kimozen enziminin κ -kazein üzerindeki hidrolitik aktivitesi sonucunda oluşan bir glikofosopeptittir ve peyniraltı suyu proteinlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır (27). Saf GMP hiç FA içermez ancak ticari olarak erişilebilir GMPler 2.5 - 5 mg/protein FA içermektedir. Diğer diyet proteinleri ile karşılaştırıldığında izolösin ve treonin gibi LNAA miktarları GMP'de 2 ila 3 kat daha fazladır (33). GMP; arjinin, histidin, lösin, tirozin ve triptofan bakımından fakir olduğu için, bu AA'lerin ilavesi gerekebilir (2). Sentetik AA'lerin aksine GMP; yüksek ısı stabilitesine sahip, asit içerisinde çözünür, jel ve köpük oluşturabilir. Bu fonksiyonel özellikleri sayesinde yiyecek ve içecek üretimi için iyi bir bileşendir (33). GMP ile puding tarzı yarı katı gıda üretimi mümkündür (34) ve bu da sürekli sıvı ürünler tüketmekten sıkılan FKU hastaları için iyi yönde bir gelişmedir. Günümüzde sentetik AA tabanlı FKU diyetlerin proteinlerinin %80'i sentetik AAler, %20'si doğal proteinlerden oluşur (35). Oysaki GMP tabanlı FKU diyetinin protein içeriğinin %70'ini GMP, %30'unu ise GMPde bulunmayan AAlerin ilavesi için sentetik AA'ler oluşturmaktadır (36). Doğal AA'lerin sentetik AA'lerle karşılaştırıldığı çalışmalar neticesinde insan metabolizmasına doğal proteinlerin alınmasının, somatik protein sentezini arttırdığı ve doğal proteinden AA emiliminin daha yavaş olması nedeniyle oksidasyonu azalttığı belirlenmiştir (37). van Calcar ve arkadaşları, aminoasit tabanlı bir diyetin sindirimine kıyasla GMP sindirimini; plazmanın yüksek aminoasit seviyesini devam ettirdiğini ve protein tutulumunu iyileştirdiğini belirlemişlerdir (38). GMP ile üretilen ürünlerin sentetik AA'lerle üretilenlere göre; kan FA miktarı artırma hızının daha düşük, gün içerisindeki FA değişiminin daha stabil, sentetik AAlerden besinsel olarak daha yararlı, duyuşsal ve uzun süreli tokluk hissi açısından daha başarılı olduğu

belirlenmiştir (10,38,39). Günde tek seferde tüketilen sentetik AA diyetlerinin aksine hastalar GMP diyetini tüm güne yayarak tüketebilmektedir. Ayrıca GMP'ler kan FA seviyesini kontrol altında tutmaya yardımcı olan LNAAları özellikle de treonini bol miktarda içermektedir (15,17).

Proteinçe Zengin Gıdaların Hidrolizi: Düşük FA yüksek tirozin içeren peptitlere sahip balık proteinlerinden FKU hastaları için gıda üretimi ilk olarak 1976 yılında çalışılmaya başlanmıştır (14). Proteinçe zengin kaynaklardan proteini hidrolize etmek için enzimler, asitler ve alkaliler kullanılmaktadır. Enzimatik hidroliz sonucu üretilen ürünler, besinsel açıdan diğer hidroliz ürünlerinden daha değerlidir. Protein hidrolizatları çeşitli protein kaynaklarından seçici proteazlarla aromatik aminoasitlerin serbest bırakılması ve serbest aminoasitlerin jel filtrasyonu ile uzaklaştırılması ve reçine ya da aktif karbonla adsorbsiyonlama gibi birçok işlemden geçerek elde edilirler (12). Dalı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin ve valin) aromatik aminoasitlere oranına Fischer oranı denilir. Bu oran; FKU gıda formülasyonunda hidrolizatın uyumluluğunun belirlenmesinde kritik bir parametredir. FKU diyetleri için yüksek Fischer oranlı hidrolizatların kullanımının daha uygun olduğu belirtilmektedir. Serbest aminoasit karışımları yerine bu kısa peptitlerin tercih edilmesinin nedeni ise sindirim sistemlerindeki absorbsiyonlarının daha yüksek olmasıdır (13). Yüksek FA içeriğinden dolayı FKU diyetlerinde kullanılmayan doğal protein kaynaklarından deniz mahsulleri; proteazlarla hidrolize olmaya daha eğilimlidirler (14). Zheng ve arkadaşları inci istiridyelerinden Fischer oranı yaklaşık 24.6 olan düşük moleküler ağırlıklı bir peptit karışımı elde etmişler ve bu fraksiyonun FKU hastalarının tedavisinde kullanılacak en iyi peptit olduğunu belirtmişlerdir (12). Enzimatik hidrolizin yanı sıra birçok farklı işlemle protein kaynaklarından FA'siz protein hidrolizatı üretimi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (26). Polistiren reçinelerin protein hidrolizatlarından FA'nin %99.9 kadar uzaklaştırma kabiliyetine sahip olduğu belirlenmiş; ancak, bu reçineler yüksek maliyetlerinden dolayı yerini aktif karbona bırakmışlardır (40). Lopes ve arkadaşları aktif karbon kullanarak FA'nin %99 oranında uzaklaştırıldığını bildirmişler (13), aynı sonuçlar Delvivo ve arkadaşları tarafından da (41) desteklenmiştir.

Ultrafiltrasyon yöntemi de ortamdan FA'nin uzaklaştırılması için kullanılan bir diğer yöntemdir ancak ekonomik sebeplerden ötürü kullanımı kısıtlıdır (41). FKU hastaları için kazein hidrolizatı üretiminde yeni bir proses geliştirilmiş ve aktif karbonla muameleden sonra ultrafiltrasyon, iyon değiştirme ve adsorbsiyon (son iki işlemde reçineler kullanılmıştır) uygulanmıştır. Bu uygulamalar sonrasında kazein hidrolizatının FA içeriği %0.5 mg/g'ın altına düştüğü ve üründeki acı tadın giderilerek güzel bir aromanın yakalandığı belirtilmiştir (42). Ancak aromatik aminoasitlerin uzaklaştırılması için uygulanan bu işlemler sonucunda ürünün tirozin ve triptofan içerikleri de düşeceğinden son üründe besinsel açıdan eksiklik olmaması için dışarıdan ilave edilmeleri gerektiği belirtilmiştir (43). Süt; zengin protein içeriği, besinsel kalitesi, kolay erişilebilirliği ve ucuz olması bakımından insan beslenmesinde önemli bir gıda olmasının yanı sıra protein hidrolizatı üretimi için de iyi bir kaynaktır (44). Ancak yüksek FA içeriği nedeniyle aromatik aminoasitleri serbest bırakmak için kazein ve peynir altı suyu proteinlerinin hidrolize edilmesi ve sonrasında ortamdan uzaklaştırılmaları gerekmektedir (43). Farklı türdeki enzimlerin, enzim substrat oranının ve sıcaklığın süt proteini hidrolizasyonu üzerine etkilerini belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır (43,44,45,46). Silvestre ve arkadaşları, *Aspergillus sojae* ve *Bacillus subtilis*'tan üretilmiş proteazları 1:100 ve 2:100 oranlarında 30 ve 50°C'de kullanarak süt hidrolizatları üretmişler, araştırma sonucunda FA içeriği 100 mg/100 mL'den düşük 6 farklı son ürün bulmuşlardır. En düşük FA içeriği *B. subtilis* proteazlarının 50°C'de kullanımıyla üretilen 1:100 ve 2:100 oranlı hidrolizatlarda kaydedilmiştir (45). Soares ve arkadaşları, yağsız sütte hidrolizat üretmek için *Aspergillus oryzae* proteazı, pepsin ve papain kullanmışlar ve enzim/substrat oranının ortamdan uzaklaştırılan FA içeriğini etkilemediğini belirlemişlerdir (46).

1972'de FAO tarafından düzenleyici amaçlı kullanılan bir gıda olarak ilan edilmiş Lofenalac, FKU hastalarının bebeklik ve çocukluk evrelerinde süt ikamesi olarak kullanılan tescilli ve ticari bir toz üründür (47). Aktif karbonla muamele sırasında FA ile birlikte ortamdan uzaklaştırılan metiyonin, tirozin, triptofan ve histidin dihidroklorürlerin yanı sıra yağlar, karbonhidratlar,

vitaminler ve eser mineraller de formülasyona dışarıdan ilave edilmektedirler. Yetişkinler Lofenalac'ın tadını 'tıbbi' olarak nitelendirirken, bebekler tadına aldırış etmeden tüketmekte, çocuklar ise birkaç yıllık kullanımdan sonra tadından şikâyetçi olmaktadır (48). Sığır serumunun hidrolize edilip FA içeriğinin uzaklaştırılmasıyla elde edilen ve ticari adı Albumaid XPTM olarak bilinen ürün de esansiyel aminoasitler, mineraller ve vitaminler bakımından doyurulmuş ürünlerdendir (26). Beş FKU hastası bebek 32 ay süreyle Albumaid XPTM ile beslenilmiş ve sonuçlar aynı süre Lofenalac ile beslenmiş bebeklerle kıyaslanmış, bebeklerde tatmin edici fiziksel ve mental gelişimin sağlandığı ve hidrolizatlar arasında gelişimi destekleme açısından önemli farklılıklar olmadığı, hidrolizatların birbirleri yerine kullanılabileceği belirtilmiştir (49). Büyük nötral aminoasitler (LNAA): FA haricinde lösin, izolösin, treonin, tirozin, metiyonin, triptofan, valin ve histidin esansiyel AALeri LNAA olarak bilinir (17). LNAA özellikle gençlik döneminde uyulmayan ya da bırakılan FKU diyetleri yerine kullanılan kan FA oranının belirli bir seviyede tutulması açısından oldukça önemli bir alternatif tedavidir. LNAA tedavisi; beyin FA konsantrasyonunun azalmasını (15), kan FA konsantrasyonunun azalmasını (16) ve/veya beyindeki FA olmayan LNAA konsantrasyonlarının yükselmesini (17) hedeflemektedir. FKU hastaları için FA'den kısıtlı diyet tedavisi yerine LNAA kullanım tedavisi ilk kez 1948 yılında önerilmiş olup (50), fareler üzerinde ilk kez 1976 yılında denenmiştir (51). LNAA ve dolayısıyla FA kan-beyin ve kan-bağırsak bariyerinden geçerek taşınır. Beyin ve kan FA seviyesinin kontrol altına alınması için önerilen LNAA diyetinin prensibi ise şöyledir: Alınan tüm LNAA ortak bir taşıma sistemini paylaşarak beyin ya da bağırsak bariyerini geçer. LNAA'nın yüksek plazma konsantrasyonları FA'in beyin ya da bağırsak bariyerini aşmasını azaltabilir ya da engelleyebilir (52). Bu hipotez ilk kez hiperfenilalaninemili fareler üzerinde denenmiş ve aynı kan FA seviyesinde olmalarına rağmen LNAA tedavisi gören farelerin beyin FA seviyesinin kontrol grubu farelerine oranla oldukça düşük olduğu gözlemlenmiştir (51). O zamandan günümüze kadar farklı tedavi hedefleri oluşturularak farklı LNAA kombinasyonları düzenlenmiştir. Bazı LNAA kombinasyonları birer LNAA olmamalarına rağmen arjinin ve lisin de içermektedir (17). LNAA

takviyesiyle ilgili yapılan FKU diyet çalışmalarında; LNAA (15), lizin ve/veya arginin ilaveli LNAA (16, 53, 54) ya da sadece treonin (55) kullanılmış; deneklerin proteinden kısıtlı diyet uygulanmadığındaki kan FA seviyeleri, LNAA takviyeli diyet uygulandığındaki kan FA seviyeleriyle karşılaştırılmıştır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalardan sonra Matalon ve arkadaşları, FKU hastalarının diyetlerini değiştirmeden günde üç kez LNAA ilavesi yapmış, 0.5-1 g/kg gün LNAA ilavesinde kan FA konsantrasyonunda başlangıç değerine göre yaklaşık %50'lik bir azalma tespit etmişlerdir (56). Bu sonuçlar diyetle düzenli LNAA tüketiminin sindirim sistemindeki FA emilimini düşürebileceğini düşündürmektedir. Kan FA konsantrasyonlarındaki azalma, düşük FA emiliminden kaynaklanıyorsa, tüm LNAA'ların bu dozajdaki takviyesi gerekli olmayabilir; çünkü 50 mg/kg'a kadar olan treonin takviyesi, kandaki FA konsantrasyonunu % 20-50 oranında düşürmek için yeterli olduğu Sanjurjo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (55). Esansiyel aminoasit eksikliği durumunda, kan FA seviyesinin düşürülmesi LNAA ilavesine ek olarak, artan esansiyel aminoasit miktarına bağlı olarak artan protein sentezinden kısmen de olsa kaynaklanabilir. Ancak şimdiye kadar çalışılan hastaların esansiyel aminoasit eksiklikleri olup olmadığı, çalışmalarda hastaların kullandığı proteinlerin aminoasit miktarları üzerine veriler olmadığı nedeniyle bu durum tam olarak bilinmemektedir (17). FKU'lu farelerde beyin LNAA konsantrasyonunun ve FKU'lu bireylerde beyin tirozin konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir (57). Oral LNAA takviyesinin, özellikle valin, izolösin ve lösin ilavesinin FKU hastalarının beyin FA seviyesini düşürmenin yanı sıra (15, 53), beyin nörofizyolojik ve nöropsikolojik fonksiyonlarını da oldukça geliştirdiği (58) araştırmacılar tarafından belirlenmiştir. FKU hastalarında yüksek FA konsantrasyonu beyin nörotransmitter konsantrasyonunu düşürür ve bunun sonucunda FKU'lu bireylerin beyin omurilik sıvısı ve beyin dokusundaki dopamin, serotonin ve diğer metabolitlerinin miktarında azalma görülür (17). Doğal protein alımının kısıtlanmadığı FKU'lu hastalarda tirozin ve triptofan ilavesi nörotransmitter metabolizmayı, reaksiyon süresini ve tepki vermeyi geliştirir (59), bu sonuçlara göre diyet tedavisi yerine tirozin ve triptofan karışımı önerilebilir. Prefrontal korteksin en çok dopamin yoksunluğundan etkilenmesinden dolayı

yüksek dozlarda tirozin ve L-dopamin kullanımının olumlu etki göstermesi beklenmiş, ancak yapılan araştırmalar sonucunda herhangi olumlu bir etki bulunamamıştır (17).

Tetrahidrobiopterin (BH4/sapropterin) ilavesi: Sapropterin ya da BH4, PAH enziminin doğal kofaktörüdür ve FA'den tirozin sentezlenmesi, epinefrin (adrenalin) üretimi, serotonin, dopamin ve norepinefrin (noradrenalin) sentezi için gereklidir. Kan FA seviyesi normalden yüksek olan bireylerde kan FA konsantrasyonunu kontrol altında tutmak için kullanılan, PAH aktivitesini ve dolayısıyla FA toleransını arttıran alternatif bir tedavi olarak son zamanlarda kabul görmüştür (18). BH4 kullanımının güvenli bir şekilde ilerlemesi için FKU'lu bireylerin tükettikleri protein içerik ve miktarları göz önüne alınarak, plazma FA konsantrasyonunu kontrol altında tutmak için çeşitli diyet protokolleri geliştirilmiştir (19,20). Ancak bireylere bu diyetlerin her zaman güvenilir olmadığı belirtilmelidir (20). BH4 tedavisi sonucunda, bireylerin kan FA seviyelerinde farklılıklar görülse de genel olarak %30'luk bir azalma görülmüş ve hafif FKU'lu bireyler için olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (18). BH4 tedavisine cevap veren çocuklarda, izin verilen günlük FA miktarı yaklaşık 500-1000 mg'a kadar (18) ya da 18-40 mg FA/kg vücut ağırlığı'na kadar (19) çıkartılabilir, bu da düşük proteinli diyet ürünleri yerine 2-3 porsiyon normal ekmek ya da tahıl ürünlerinin tüketilebileceği anlamına gelmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre; BH4 tedavisi uygulanmamış FKU'lu bireylerin FA toleranslarında bir artış olduğu, bu nedenle bireylerin BH4 denemesinden önce FA toleranslarının kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (19, 20). BH4 tedavisi yüksek maliyeti nedeniyle erişimi zor olsa da, metabolik kontrolün ve sağlığın geliştirilmesi ihtimali tedaviye olumlu yanıt verenler için umut vericidir (36). Günümüzde BH4'ün sentetik formu olan sapropterin dihidroklorid oral tablet olarak satılmakta ve ilaç takviyesi olarak kullanılmaktadır (60). Fenilalanin Amonyum Liyaz Enzimi(PAL):Son yıllarda FKU hastalarında diyet harici farklı tedavi yöntemleri üzerine araştırmalar yapılmış ve enzim değiştirme tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır. Fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi PAH'tan daha farklı bir yol izleyerek FA'yi metabolize eden ve böylece kan FA seviyesinin

kontrol altında tutulmasına yardımcı olacağı düşünülen bir enzimdir. PAL; PAH'ın aksine kofaktör gerektirmeyen otokatalitik bir enzimdir. Memelilerde bulunmayan ancak mantar ve bitkilerde doğal olarak bulunan PAL; FA'ı trans-sinamik asit ve amonyuma dönüştürür. Yapılan çalışmalarda trans-sinamik asit laboratuvar hayvanları üzerinde embriyotoksik etki göstermemiştir (22). Günlük diyete bağlı olmakla birlikte PAL reaksiyonu sonucu FA'den yaklaşık 3 g trans-sinamik asit oluşmakta ve bu oran hem sağlıklı bireyler hem de FKU'lu bireyler için zararsız olarak tanımlanmaktadır. Trans-sinamik asit küçük miktarlarda benzoik ve sinamik asitle birlikte idrarla hippürik asit olarak atılır. Az miktarda açığa çıkan amonyak ise metabolik açıdan önemsizdir ve üre döngüsüyle metabolize olur (23). PAL'ın optimum pH'sı (>8.0) ince bağırsak ortamının pH'sından (6.0-7.4) daha yüksektir ve ağız yoluyla alınan PAL korunmadığı takdirde sindirim enzimleri tarafından bozunacaktır (21). Deri altına PAL enjeksiyonunda ise bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğrayacağı ya da bağışıklık sistemini düşüreceği düşünülmektedir. Ayrıca oral yolla kullanımı hastalar açısından daha kolay olacaktır. PAL'ın sindirim sisteminde bozunmadan tüketilebilir olması yönünde pek çok çalışma yapılmış ve polietilen glikol (PEG) ile enzimin parçalanmadan ve özelliklerini kaybetmeden korunması sağlanmıştır. Fareler üzerinde yapılan pek çok deneyde PEG-PAL enziminin kan FA seviyesini düşürmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır (23). Elde edilen bu veriler umut verici olsa da FKU hastalarında uzun süreli PAL kullanımının getireceği sonuçlar henüz tam olarak bilinmemektedir (21,23).

KAYNAKLAR

1. Christ SE, Asbjorn Folling and the discovery of phenylketonuria. *J Hist Neurosci*. 2003;12:44-54.
2. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, MacLeod EL, et al. Nutritional management of KU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(1):32-39.
3. Sönmez G, Fenilketonüri, İnsan Sağlığı ve Hastalıklar Dergisi 2008;3(1): 32-33. Türkçe.
4. Walter JH, White FJ. Blood phenylalanine control in adolescents with phenylketonuria. *Int J Adolesc Med Health*. 2004;16:41-45.
5. Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr*. 2015;91:98-103.
6. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, De Castro MJ, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):103.
7. Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, A. Mera A, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab* 2013; 108:149-154.
8. Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab*. 2014;65:42-8.
9. Rocha JC, van Rijn M, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Weight management in phenylketonuria: what should be monitored. *Ann Nutr Metab* 2016. 68:60-5.
10. van Calcar SC, Denise RD, Ney M. Food Products Made with Glycomacropeptide, a Low-Phenylalanine Whey Protein, Provide a New Alternative to Amino Acid-Based Medical Foods for Nutrition Management of Phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet*. 2012; 112 (8): 1201-1210.
11. Pintoa A, Almeida MF, Cunha A, Carmona C et al. Dietary management of maternal phenylketonuria with glycomacropeptide and amino acids supplements: A case report. . *Mol Genet Metab*. 2017; 13:105-110.
12. Zheng H, Zhang C, Cao W, et al. Preparation and characterisation of the pearl oyster (*Pinctada martensii*) meat protein hydrolysates with a high Fischer ratio. *Int J Food Sci Technol*, 2009;44(6): 1183-91.
13. Lopes DCF, Delvivo FM, Silvestre MPC. Dietary supplements for phenylketonuria: removing Phe by activated carbon. *Nutr Food Sci*, 2006; 36(2): 96-104.
14. Yamashita M, Arai S, Fujimaki M. A low-phenylalanine, high-tyrosine plastein as an acceptable dietetic food. Method of preparation by use of enzymatic hydrolysis and resynthesis. *J Food Sci*, 1976;41(5): 1029-32.
15. Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103:1169-1178.
16. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU), *J Inherit Metab Dis* 2006;29: 732-738.
17. van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, et al. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33: 671-676.
18. Burlina A, Blau N. Effect of BH4 supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis*, 2009;32: 40-45.
19. Hennermann JB, Bührer C, Blau N, et al. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2005;86:86-90.
20. Singh R, Jurecki E, Rohr F. Recommendations for personalized dietary adjustments based on patient response to tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuria. *Top Clin Nutr* 2008;23: 149-157.
21. Levy HL, Sarkissian NC, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 2018;124:223-229.
22. Hoskins JA, Gray J. Phenylalanine ammonia lyase in the management of phenylketonuria: the relationship between ingested cinnamate and urinary hippurate in humans. *Res Commun Chem*

Pathol Pharmacol, 1982;35: 275–282

23. Sarkissian CN, Gamez A, Wang L, et al. Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(52): 20894-9.
24. Scriver CR, Kaufman S, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. The metabolic basis of inherited disease (7th ed.)1995;1015-75.
25. Anonim. Fenilketonüri ve Protein Metabolizması Hastalarının Beslenmesi, Uludağ Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Beslenme ve Diyet Birimi, 2016. Türkçe.
26. Soltanzadeh N, Mirmoghtadaie L. Strategies Used in Production of Phenylalanine-Free Foods for PKU Management, *Food Science and Food Safety*, 2014;13: 287-299.
27. Gür F, Güzel M, Öncül N, et al. Süt Serum Proteinleri ve Türevlerinin Biyolojik ve Fizyolojik Aktiviteleri, *Akademik Gıda*, 2010;8(1): 23-31. Türkçe.
28. van Vliet D, der Goot E, Bruinenberg VM, van Faassen M, et al. Large neutral amino acid supplementation as an alternative to the phenylalanine-restricted diet in adults with phenylketonuria: evidence from adult Pah-enu2 mice. *J Nutr Biochem*, 2018; 53:20-27.
29. Shoji Yano MD, Kathryn Moseley MS, Colleen Azen MS. Large Neutral Amino Acid Supplementation Increases Melatonin Synthesis in Phenylketonuria: A New Biomarker, *J Pediatr*. 2013; 162(5): 999-1003.
30. Huijbregts SCJ, Bosch AM, Simons QA, Jahja R, et al. The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab*, 2018; 125(1-2): 96-103.
31. Setoodeh A, Yarali B, Rabbani A, Khatami S, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness in a series of 53 cases of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in Iran. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 2:77-79.
32. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D, White DA. The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. *Neuroimage Clin*, 2013; 3:539-547.
33. Etzel MR. Manufacture and use of dairy protein fractions. *J Nutr* 2004; 134: 996–1002.
34. Lim K, van Calcar SC, Nelson KL, et al. Acceptable low-phenylalanine foods and beverages can be made with glycomacropeptide from cheese whey for individuals with PKU. *Mol Genet Metab*, 2007;92(1):176–8.
35. Acosta PB, Matalon KM: Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism; in Acosta PB (ed): *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Boston, Jones and Bartlett Publishers, 2010, 119–174.
36. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria, *Ann Nestlé* 2010;68:58–69.
37. Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 340–348.
38. Van Calcar S. C., MacLeod E. L., Gleason S. T., et al. Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids, *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1068–1077.
39. Ney DM, Hull AK, van Calcar SC, et al. Dietary glycomacropeptide supports growth and reduces the concentrations of phenylalanine in plasma and brain in a murine model of phenylketonuria. *J Nutr*, 2008;138: 316– 322.
40. Heindorff M, Becker M, Schuster W, et al. Manufacture of phenylalanine-free protein hydrolysates. East German Patent DD 262,674, 07/12/1988.
41. Delvivo FM, Vieira CR, Biasutti EA, et al. Effect of adsorption medium, hydrolytic parameters and ultrafiltration on the phenylalanine removal from pancreatic whey hydrolysates. *Am J Food Technol* 2006;1(2):94–104.
42. Tomita M, Stone G. New technologies and their application in the milk industry. *Asian Australas J Anim Sci*, 2000;13: 376–82.
43. Lara MG, Izumi C, Greene LJ, et al. Preparation and scaling up of a low phenylalanine enzymatic hydrolysate of bovine whey proteins. *Brazilian J Pharm Sci* 2005; 41(4):459–66.
44. Clemente A. Enzymatic protein hydrolysates in human nutrition. *Trends Food Sci Technol* 2000;11(7):254–62.
45. Silvestre MP, de Souza MW, Junior COL, et al. Effect of enzyme type, enzyme substrate ratio and temperature on phenylalanine removal from milk. *Am J Food Technol*, 2012;7: 123–32.
46. Soares RD, Biasutti EA, Capobiango M, et al. Preparation of enzymatic skim milk hydrolysates with low phenylalanine content. *Acta Farm Bonaerense* 2006;25(3): 325–32.
47. Gregory A. "What kind of food am I? Medical food history, enforcement and future". Lexology. Retrieved, 2013 <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=60b9f39f-0bad-4682-a072-878ebcf8c592>
48. Pillitteri A, Nettina SM. *Maternal & Child Health Nursing* (4th ed.). Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins 2003;1483.
49. Berry HK, Sutherland BS, Hunt M, et al. Treatment of children with phenylketonuria using a phenylalanine-free protein hydrolysate (Albumaid XP) *Am J Clin Nutr*, 1976;29(4):351-7.
50. Christensen HN, Streicher JA, Elbinger RL. Effects of feeding individual amino acids upon the distribution of other amino acids between cells and extracellular fluid. *J Biol Chem* 1948;172:515–524.
51. Andersen AE, Avins L. Lowering brain phenylalanine levels by giving other large neutral amino acids. A new experimental therapeutic approach to phenylketonuria. *Arch Neurol* 1976; 33:684–684.
52. Pardridge WM. Blood–brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res* 1998;23: 635–644.
53. Moats RA, Moseley KD, Koch R, et al. Brain phenylalanine concentrations in phenylketonuria: research and treatment of adults. *Pediatrics*, 2003;112: 1575–1579.
54. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007;91: 48–54
55. Sanjurjo P, Aldamiz L, Georgi G, et al. Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36: 23–26.

56. Matalon R, Surendran S, Matalon KM, et al. Future role of large neutral amino acids in transport of phenylalanine into the brain. *Pediatrics* 2003;112: 1570–1574.
57. Smith CB, Kang J. Cerebral protein synthesis in a genetic mouse model of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 11014–11019
58. Berry HK, Brunner RL, Hunt MM, et al. Valine, isoleucine and leucine. A new treatment for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1990;144:539–543.
59. Lykkelund C, Nielsen JB, Lou HC, et al. Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. *Eur J Pediatr* 1988;148: 238–245
60. Haberfeld H. Austria-Codex (in German). Vienna: Österreichischer Apothekerverlag. Kuvan 100 mg-Tabletten, 2017.

GEBELİKTE TÜBERKÜLOZ

Tuberculosis During Pregnancy

Emine ARSLAN (0000-0003-2259-8376), Ümit GÖRKEM (0000-0002-0848-9731)

ÖZET

Tüberküloz (TB) jinekolojik sağlık ve fertilité üzerine etkileri, perinatal riskler ve fetüs için olası senaryolar göz önüne alındığında, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda çok daha hassas yaklaşılması gereken bir durumdur. Günümüzde dünya genelinde TB her yaş ve cinsiyette en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Ülkemizde de özellikle artan göçmen alma hızı nedeniyle önemini korumakta olan bir sağlık problemidir.

Gebelerde, semptomların gebelik nedenli maskelenebilmesi nedeniyle tanıda zorluklar yaşanabilmektedir. Yüksek riskli popülasyonda TB taraması için, günümüz verilerine göre İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST) tercih edilmeli, bu test pozitif ise de ileri araştırma yürütülmelidir. TB tanısı kesinleşir kesinleşmez anti-tüberküloz (anti-TB) tedavi başlanmalıdır. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmasının hem anne hem de bebek için daha iyi sonuçlarla birlikte olduğu gösterilmiştir. TB tedavisi için kullanılan ilk basamak ilaçların gebelikte güvenilir oldukları gösterilmiştir. Anti-TB tedavi başlanan gebe kadınlar özellikle hepatotoksisite açısından yakın takip altına alınmalıdırlar.

Doğum veya doğum sonrası dönemde anneden bebeğe enfeksiyon bulaşını önlemek de önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur. Annenin ve bebeğin hastalık durumlarına göre bulaş önleyici, anne ve bebeğin uzak tutulması, maske gibi önlemler alınmalıdır. Latent ve aktif TB tedavisi alan kadınlarda, en az iki hafta tedaviden sonra emzirme teşvik edilmelidir.

Gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi gebeler için de Human Immunodeficiency Virus-tüberküloz (HIV-TB) birlikteliği önemlidir. Genellikle Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve TB birbirinden ayrılmaz şekilde bağlantılıdır. Üstelik bu enfeksiyonlar gebelikte daha da ölümcül seyretmektedirler. Ayrıca tedaviye uyum, polifarmasi, antitüberküloz ve antiretroviral ilaçların üst üste binen yan etki profilleri nedeniyle tedavi oldukça zorludur. Bu nedenle, hamile kadınları bu zorlu ikiliyle yönetirken dikkatli olunması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Gebelik; tüberküloz; Antitüberküloz tedavi; Latent tüberküloz; Yenidoğan; emzirme.*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a condition that should be treated more sensitively, especially in women of childbearing age, because of its impact on on gynecological health and fertility, perinatal risks and possible scenarios for the fetus. Today TB remains to be one of the most important infectious diseases of all ages and genders worldwide. It is still an important public health problem in our country, especially because of the increasing immigration rate.

The diagnosis of tuberculosis is more difficult in pregnancy as the symptoms can be masked due to pregnancy. According to current data, Interferon Gamma Release Assay (IGRA) should be preferred for TB screening in high risk population, and if this test is positive, further research should be conducted. As soon as the diagnosis of TB is confirmed, anti-tuberculosis (anti-TB) treatment should be initiated. It has been shown that initiating treatment as early as possible is associated with better outcomes for both mother and baby. First-line drugs used for TB treatment have been shown to be safe in pregnancy. Pregnant women with anti-TB treatment should be closely followed, especially in terms of hepatotoxicity.

Preventing transmission of infection from mother to infant during childbirth or postpartum period is also a matter that needs to be emphasized. According to the disease status of the mother and the baby, preventive measures such as prevention of contamination, keeping the mother and baby away, and mask should be taken. In women receiving latent and active TB therapy, breastfeeding should be encouraged for at least two weeks after treatment.

Human Immunodeficiency Virus-tuberculosis (HIV-TB) coexistence is important for pregnant women as in non-pregnant population. In general, Human Immunodeficiency Virus (HIV) and TB are inseparably linked. Moreover, these infections are more lethal in pregnancy. In addition, treatment is very difficult because of compliance, polypharmacy, and overlapping side effect profiles of antiretroviral and antituberculosis drugs. Therefore, it is important to be careful when managing pregnant women with this challenging duo.

Key Words: *Pregnancy; Tuberculosis; Anti-tuberculosis treatment ; Latent tuberculosis; Newborn; Breast-feeding.*

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Emine ARSLAN, Dr. Öğr. Üyesi
Ümit GÖRKEM, Doç. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Emine ARSLAN
Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çorum
Tel: 05054752730
e-mail: ekaranfildr@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.06.2019
Kabul tarihi/Accepted: 08.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.581136

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):264-71
Bozok Med J 2020;10(1):264-71

Giriş

Tüberküloz (TB) jinekolojik sağlık ve fertilité üzerine etkileri, perinatal riskler ve fetüs için olası senaryolar göz önüne alındığında, özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda çok daha hassas yaklaşılması gereken bir durumdur.

Günümüzde dünya genelinde TB her yaş ve cinsiyette en önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olmayadevam etmektedir. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) , dünya genelinde 6,3 milyon yeni tüberküloz olgusunu bildirmiş olup, bu durum 2015 yılıyla karşılaştırıldığında, 200000 yeni olgu anlamına gelmektedir (1). Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre TB sıklığı giderek azalmasına rağmen, 2016 yılında yüzde 15,3 insidans ile 11442 yeni hasta TB tanısı almıştır. Toplam TB olgularının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde olguların %42,6’sının kadınlarda olduğu saptanmıştır (2). Yine Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2012 yılından günümüze saptanan TB vakaları incelendiğinde, ülkeye gelen göçmenlerin TB enfekte hasta grubunda oranı artış eğilimindedir. 2012’de Türkiye vatandaşlarının oranı %98,2, mültecilerin oranı %1,8 iken; 2017 yılında bu oran; %90,8 ve %9,2 olarak değişmiştir (2).

Global olarak TB 20-59 yaş aralığındaki kadınlarda ilk beş ölüm nedeninden biridir ve bu ölümlerin yaklaşık %90’ı Afrika’da gerçekleşmektedir (3). 2017 itibarıyla olguların %35’i kadındır ve 500000’e yakın kadın TB’den yaşamını yitirmiştir (4). Gebe kadınlarda TB görülme sıklığı ise gebe olmayanlara göre daha yüksektir. İngiltere’de gebelik ve doğum sonrası dönem için tahmini TB oranı yılda 100.000’de 15,4 iken, gebeler dışındaki popülasyonda yılda 100000’de 9,1’dir (5). Mathad ve ark, gebelikte ve doğumdan sonra TB prevalansının Birleşik Devletler’de %0,06, Güney Afrika’da ise %11 arasında değiştiğini tespit etmiştir (6). Ancak gebelik döneminde tüberküloz insidansı ancak tahmini olarak belirlenmektedir. 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada; 2011 yılında dünya genelinde 216500 tüberkülozlu gebe bulunduğu ve bunun da yarısının Afrika kaynaklı olduğu bildirilmiştir (7). Genel popülasyona benzer şekilde Güney Afrika gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, gebelerde de tüberküloz, Human immunodeficiency virus(HIV) pozitif olgularda daha sıktır (8).

Gebelerde TB iki açıdan incelenebilir; birincisi, TB’nin gebelik ve gelişmekte olan fetüse ve yenidoğana olan etkisi, diğeri ise gebeliğin TB seyri üzerine etkisidir.

1- Gebeliğin tüberküloz üzerine etkisi

Hipokrat’tan bu güne kadar gebeliğin önceden var olan TB üzerine olumsuz etkisi hekimlerin endişeyle üzerinde durdukları bir konudur. XIV. yüzyılın başlarına kadar TB’den kaynaklanan pulmoner kavitelerin gebeliğe bağlı artmış karın içi basıncın bir sonucu olarak çökeceğine inanılmaktaydı. Hatta bir dönem TB’li genç kadınların evlenmesi ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için hamile kalmaları önerilmiştir. Bu uygulama 19. yüzyıla kadar geçerliliğini korurken, 20. yüzyılda bu hastalara indüklenmiş abortus önerilmeye başlanmıştır (9, 10). Ardından Hedvall ve Schaefer gibi araştırmacılar, gebeliğin TB ilerlemesi üzerine net bir olumlu veya olumsuz etki göstermediğini bildirmişlerdir (11, 12). Bununla birlikte, birbirini takip eden gebelikler latent TB’nin rekürrens veya yeniden aktivasyonunun nedeni oldukları için negatif bir etkiye sahip olabilirler. Belirtilerin başlangıçta gebeliğe atfedilebileceğinden, gebelikte TB tanısı daha zor olabilmektedir. Hastalık ile ilişkili kilo kaybı da gebelikte normal kilo alımı ile geçici olarak maskelenebilir.

2- Tüberkülozun gebelik üzerine etkisi

TB’nin gebelik üzerindeki etkileri, hastalığın şiddeti, tanı anında gebeliğin ne kadar ilerlediği, ekstrapulmoner yayılım varlığı, HIV enfeksiyonu varlığı, uygulanan tedavi de dahil olmak üzere birçok faktörden değişebilir. En kötü prognoz HIV enfeksiyonu olanlarda ve puerperiumda ileri hastalık tanısı konan kadınlarda kaydedilmiştir. Tedavi uyumsuzluğu da prognozu kötüleştiren faktörlerdendir (12). Bu kadınlarda bildirilen obstetrik komplikasyonlar yüksek spontan abortus oranı, gelişme geriliği, gebelikte suboptimal kilo artışı, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ve artmış neonatal mortalite olarak sayılabilir (13,14). Geç tanı obstetrik morbiditeyi dört kat artırabilen bağımsız bir faktördür. Preterm eylem riski ise dokuz kat artabilmektedir (14,15).

3-Tüberküloz ve yenidoğan

Perinatal enfeksiyon yenidoğan için hayatı tehdit eden birdurumdur. Konjenital ve neonatal TB’de mortalite

yaklaşık %50'dir (16). Konjenital TB, intrauterin TB enfeksiyonunda nadir görülen bir komplikasyondur (14). 1946-2009 yılları arası dönemde, literatürde 170 konjenital tüberküloz vakası bildirilmiştir (17). Genelde TB endometrit veya annede yaygın TB enfeksiyonu ile birlikte dir. Konjenital TB, umbilikal venden fetal karaciğere hematogen yayılımın ya da enfekte olmuş amniyotik sıvının yutulması ve aspirasyonunun sonucu olabilir (16). Konjenital TB'de birincil odak periportal lenf düğümlerinin tutulumu sonucu karaciğerde gelişmektedir. Erişkinlerdeki primer enfeksiyonların %80'inden fazlası akciğerlerde oluşur. Erişkinlerin aksine, TB basili yenidoğanda akciğerleri sekonder olarak enfekte etmektedir.

Yenidoğan TB'si teşhisi Cantwell ve arkadaşları tarafından geliştirilen birdizi tanı kriterinin kullanılmasıyla kolaylaştırılabilir (18). Bunlar doğumda perkütan karaciğer biyopsisi ile primer hepatik kompleks/kazeifiye granülomunun gösterilmesi, plasenta TB enfeksiyonu veya maternal genital TB varlığı ve lezyonların yaşamın ilk haftasında gösterilmesidir. Ayrıca, doğum sonrası bulaşma olasılığı, hastane personeli görevlileri de dahil olmak üzere tüm temasların kapsamlı bir araştırmasıyla dışlanmalıdır. Konjenital TB şüphesi olan infantın klinik değerlendirmesi, tüberkülin deri testi (tuberculin skin test, TST), HIV testi, akciğer radyografisi, lomber ponksiyon, kan ve solunum örnek kültürleri ve aside dirençli bakteri (ARB) boyama kültürü dahil plasentanın histolojik incelemesini kapsamalıdır. TST yenidoğanda genelde negatiftir. Ancak IGRA testi bazı olgularda pozitif sonuç vermektedir. Postnatal dönemde bulaşma riski ise daha yüksektir (19). Neonatal TB, infantın, annesinin aerosolize solunum sekresyonlarının maruziyeti sonucu da gelişmektedir. Bu konjenital TB'den daha yaygındır. Neonatal TB tanısını annedede daha önce tanımlanmamış TB tanısının konmasını da sağlayabilir (20).

I- GEBELİKTE LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU

TB basilinin inhalasyonu ile bulaşan TB enfeksiyonu ya inaktif enfeksiyon olarak kalabilir ya da aktif hastalık durumuna ilerleyebilir. İnaktif TB'li kişiler, asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildirler. Latent TB aktif hastalık haline alabilir ve damlacık yoluyla yayılabilir. Gebeliğin ne TB patogenezi ve inaktif hastalıktan aktif

hastalığa geçiş üzerine ne de tedaviye cevap üzerine bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (9).

Gebelik sırasında latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) için asemptomatik kadınları test etmek epidemiyolojik maruziyete dayalı yeni TB enfeksiyonu şüphesi ve HIV enfeksiyonu veya derin immünoşüpresif tedavi gibi önemli immün yetmezlik durumlarında endikedir. Gebelikte LTBE için yapılan test, ilk trimesterde bile pozitif ise derhal tedavi kararı verilmelidir. Aktif TB gelişimi için risk faktörü olmayan gebelerde rutin latent TB testi uygulamanın gerekliliği yoktur. LTBE için tanılacak testlerin gebelik öncesi dönemde yapılması tercih edilir. Böylece latent TB ile enfekte iken hamile kalma riski hakkında danışmanlık için fırsat sağlamış olur.

LTBE için tanı araçları arasında TST ve İnterferon Gama Salınım Testleri (IGST) bulunur. TST, gebe kadınlarda güvenle uygulanabilir ve test sonuçları gebelikte değişmez (9). IGST ise gebelikte de güvenilir ve diğer durumlarda olduğu gibi gebelikte de LTBE tanısı için etkilidir (21). TST veya IGST pozitif olan kişilerde aktif TB'yi dışlamak için klinik değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirme, şüphelinin gestasyonel yaşından bağımsız olarak semptomları (ateş, öksürük, kilo kaybı gibi) ve uygun koruyucu ile akciğer radyolojik değerlendirilmesini içerir. TST veya IGST'sı pozitif olan ve aktif TB bulgusu olmayan şüphelilerin LTBE olarak kabul edilip uygun şekilde yönetilmesi gerekir. LTBE olan kişiler asemptomatiktir ve bulaştırıcı değildirler.

II- GEBELİKTE LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Gebelikte LTBE tanısı konan ve hızlı tedavi için endikasyonu olmayan kadınlarda, hepatit riskini en aza indirmek için LTBE tedavisi doğumdan 3 ay sonrasına ertelenmelidir. Bu hastalara, tanıdan beri geçen süre içinde aktif TB gelişmediğinin doğrulanması amacıyla, aktif hastalık için akciğer radyografisi dahil olmak üzere takip değerlendirmeleri yapılmalıdır. Gebelik öncesinde LTBE tanısı alan ve uygun bir endikasyon için tedavi başlanan kadınlar hamilelik sırasında tedaviye devam etmelidir. Ayrıca, tedavi rejimi gebeliğe uygun olan rejimle değiştirilmelidir (9,22). Gebelikte tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:

a) İzoniazid (INH):INH plasentayı geçebilmesine rağmen hamilelik sırasında ilk trimesterde bile güvenlidir (23). INH kullanımı peripartum dönemde artmış hepatit ve periferik nörotoksikite riski ile ilişkili olabilir (24). INH alan gebelere ve emziren bebeklere ek olarak piridoksin verilmelidir (9,24).

b) Rifampisin (RIF): Bu ilacın da gebelikte güvenli olduğuna inanılmaktadır. Ancak, bazı olgularda yeni doğanlarda artan hemorajik bozukluk riskiyle ilişkilendirilmiştir(9,24). Dolayısıyla bazı merkezler gebeliğin son dört ila sekiz haftası boyunca ek vitamin K (10 mg/gün) desteği önermektedirler. Diğer bazı araştırmacılar ekstremitelerde deformite oluşumunu bildirmişlerdir, ancak bunların hiçbirisi normal popülasyonda gözlenenenden fazla değildir. Rifabutın, HIV enfeksiyonu olan ve antiretroviral tedavi alan hastalarda rifampine alternatif olarak sıklıkla kullanılabilir. Güvenlik bilgisi yetersiz olduğundan rifampentin gebelikte kullanılmamalıdır.

c) Etambutol (EMB): Erişkinlerde bu ilacın gebelikte kullanımında komplikasyon olarak gözlenen retrobulber nörit oftalmolojik gelişmeye engel olabileceği korkusuna neden olmuştur. Ancak, standart doz kullanıldığında böyle bir komplikasyon bildirilmemiştir. d) Pirazinamid (PZA): PZA'nın, teratojenisitesi hakkında yeterli veri bulunmaması nedeniyle uzun süre gebelikte kullanımından kaçınılmıştır. Halen Uluslararası TB ve Akciğer Hastalıkları Birliği (IUATLD), İngiliz Toraks Derneği, Amerikan Toraks Derneği, Hindistan'ın Revize Edilmiş Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı dahil birçok uluslararası kuruluş kullanımını önermektedir. Kullanımı özellikle hamilelikte TB menenjitli olgularda, HIV ko-enfeksiyonu ve şüpheli INH direncinde önerilmektedir (25, 26). Bununla birlikte, antitüberküloz tedavi gören annelerin anne sütü ile beslenen bebekleri ilaca bağlı hepatit göstergesi olabilecek sarılık açısından ve ilaca bağlı hiperürisemi kaynaklı eklem ağrıları yönünden izlenmelidir.

e) Streptomisin: Bu ilacın, gebelik boyunca teratojenik olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, hafif işitme kaybından bilateral sağırlığa kadar uzanan defisitlerle birlikte sekizinci sinir felcine ve fetal malformasyonlara neden olabilir. Gebelikte kullanımı önerilmemektedir (25).

HIV-enfekte olmayan kadınlarda hamilelik sırasında LTBE tedavisi için tercih edilen rejimler şunlardır (27):

- Dokuz ay boyunca INH (günlük 300 mg'a kadar 5 mg/kg)
- Dokuz ay boyunca INH (doğrudan gözlem tedavisi ile haftada iki kez 15 mg/kg 900 mg'a kadar) INH'ye ek olarak piridoksin (günlük 25-50 mg) uygulanmalıdır.

Rifampin (dört ay boyunca günlük 600 mg), INH intoleransı olan veya INH'ye dirençli, rifampine duyarlı TB suşları ile enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde kullanılabilir (9).

Alternatif bir tedavi seçeneği olarak rifapentin ile kombine edilmiş INH, hamilelikte veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda LTBE tedavisi için kullanılmamalıdır (26, 28). HIV enfeksiyonu ve LTBE olan gebeler, tercihen dokuz ay boyunca haftada bir veya iki kez olmak üzere INH ile tedavi edilmelidir. Eğer gerekli görülürse dört ay boyunca Rifampin veya rifabutın günlük olarak kullanılabilir.

III- GEBELİKTE AKTİF TÜBERKÜLOZ

Pulmoner TB'li gebelerde gebe olmayan hastalar gibi ateş, öksürük, kilo kaybı, gece terlemeleri ve halsizlikle seyreden bir klinik tabloya sahiptir. Gebe kadınlarda TB halsizlik ve yorgunluk hastalıktan ziyade gebeliğe atfedilebileceğinden sinsi seyredebilir (29). Ayrıca, hamilelik sırasında kilo kaybının tespiti zor olabilir. LTBE için pozitif tarama testleri (TST veya IGST) olan hastalar ile bilinen veya şüphelenilen bir olguya maruz kalınması, endemik bir bölgede yaşamak veya seyahat etmek gibi aktif tüberküloz için klinik şüphe bulunan durumlarda aktif TB tanısı değerlendirme yapılmalıdır. Gebe kadınlarda aktif TB'nin tanısı yaklaşımı, gebe olmayan bireylerle aynıdır. Bu değerlendirme, epidemiyolojik değerlendirme de dahil olmak üzere klinik öykü, fizik muayene ve fetusu korumak için uygun bir yöntem ile akciğer radyografisini içerir. Akciğer TB'sini düşündürülen göğüs görüntülemesi sonrası ARB yayması ve kültürünün yanı sıra, M. tuberculosis nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) için en az bir balgam örneği olmak üzere üç balgam örneğinin (öksürük veya indüklenmiş) alınması gerekmektedir.

Pozitif bir TST veya IGST, TB enfeksiyonu tanısını desteklemektedir, ancak diğer kanıtların yokluğunda

aktif TB tanısı için yeterli değildir. Ek olarak, negatif bir TST veya IGST ile aktif TB tanısı dışlanamaz.

IV- GEBELİKTE AKTİF TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Aktif hastalık şüphesi orta-yüksek (örneğin, pozitif balgam ARB yayma, pozitif balgam NAAT veya ilgili risk faktörleri olan bir bireyde öksürük ve üst lob infiltrasyonu gibi) olduğu durumlarda gebelikte TB tedavisi başlanmalıdır. Gebelikte aktif TB, olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Tedavi edilmeyen aktif TB, anne ve fetüse antitüberküloz tedaviden daha büyük bir tehlike oluşturmaktadır (30).

ABD'de hamilelik sırasında ilaca duyarlı aktif tüberkülozun ampirik tedavisi için tercih edilen rejim, iki ay boyunca uygulanan INH, rifampin ve EMB, ardından yedi ay boyunca INH ve rifampin olmak üzere toplam dokuz aylık bir tedavidir (16). İlaç duyarlılık çalışmalarının sonuçları varsa ve INH ve rifampine duyarlı olduğu biliniyorsa, bir ay sonra EMB kesilebilir. Aktif TB için birinci basamak rejiminin parçası olarak PZA gerekli değildir. 2016 Amerikan Toraks Derneği / Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme / Enfeksiyon Hastalıkları Derneği rehberleri TB ve HIV pozitif kadınlar, ekstrapulmoner TB'si olan gebe kadınlar ve ciddi TB'si olan gebe hastalarda tedavi rejimine PZA'nın dahil edilmesinin daha yararlı olduğunu bildirmiştir. Tedaviye PZA'yı dahil etme kararı verilmişse, çoğu hastada tedavi süresi dokuz aydan altı aya kadar kısaltılabilir (24). INH, rifampin ve EMB, genellikle gebelikte kullanım için kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

Tedavi mümkün olan yerlerde doğrudan gözetimli tedavi ile uygulanmalıdır. Hastalar tedaviye uyumun optimize edilmesi ve ilaç toksisitesini değerlendirmek için en az ayda bir kez değerlendirilmelidir. Gebelikten önce TB tanısı alan ve tedaviye başlanan kadınlarda, gebelik sırasında da TB tedavisine devam edilmelidir. Tedavi rejimi hamilelik için uygun rejimlerden birine değiştirilmelidir. İki haftadan uzun tedavi kesintileri şüpheli veya onaylanmış ilaç direnci veya tedavi uyumsuzluğu durumlarında mutlaka tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Tedavinin ilk iki ayı içinde uyumsuzluk genellikle tedavinin baştan başlamasını gerektirir (24).

V- GEBELİKTE ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ TÜBERKÜLOZ (ÇİD-TB)

Gebelikte ÇİD-TB tedavisi ile ilgili deneyimler sınırlıdır ve tedavisi de net değildir. Genel olarak antitüberküloz ajanların seçimine yaklaşım gebe olmayan yetişkinler için geleneksel ÇİD-TB rejimine benzerdir. ÇİD-TB olan gebe hastaların prognozları daha kötüdür (31). Bazen sikloserin, ofloksasin, amikasin, kanamisin, kapreomisin ve etiyonamid dahil olmak üzere ikinci basamak tedavi gerekebilir. Üstelik bu ilaçların gebelikte güvenilir olduğu da henüz gösterilememiştir (9).

Gebelikte ÇİD-TB için bir literatür taraması yapıldığında, çoklu ilaç dirençli tüberküloz tanısı olan 55 gebe kadının incelendiği dört çalışmada şu sonuçlara ulaşılmıştır: Hastalardan 48'i gebe kalmadan önce ÇİD-TB tedavisine başlanmış, yedisi ise gebelik sırasında ÇİD-TB tanısı ile tedavi almaya başlamıştır. Altı kadın kurtajı seçerken, geri kalanlar hamileliği sürdürmeye ve ÇİD-TB tedavisine devam etmeye karar vermiştir. Sekizi tedavi sırasında ve üçü bilinmeyen sebeplerle tedaviyi tamamladıktan sonra olmak üzere on bir kadın ölmüş, bir ölü doğum gerçekleşmiş, bir çocuk pnömoni nedeniyle erken yaşta kaybedilmiş, bir kadın ve çocuğu takipten çıkmış ve bir kadın hepatit nedeniyle tedaviyi sonlandırmak zorunda kalmıştır. Diğer vakalar başarıyla tedavi edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarında vurgulanan nokta; yakın takip ve uygun tedavi ile ÇİD-TB gebe kadınların başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği ve gebeliğe devam etme seçeneklerinin bulunduğu (32-35).

Maternal gastrointestinal yan etkiler olsa da para-amino salisilik asit geçmişte gebelikte INH ile kombinasyon terapisi olarak kullanıldığında anlamlı bir teratojenik etki görülmemiştir. Gebelikte güvenli sayılmayan antitüberküloz ajanlar arasında ajanlar olarak etiyonamid ve prostiyonamid bulunur. Rat ve tavşanları içeren hayvan çalışmalarında etiyonamid ile büyüme geriliği, santral sinir sistemi ve iskelet anormallikleri arasında bir ilişkili bulunmuştur (36). İnsan çalışmaları da erken gebelikte kullanımının artmış santral merkezi sinir sistemi defektleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Dolayısıyla, gebelikte kullanımı önerilmemektedir. PZA genellikle başka yerlerde kullanılmasına rağmen ABD'de gebelik sırasında ilaca duyarlı TB tedavisinin

dışında tutulur. Hamilelikte PZA'nın kullanımı ile ilgili kontrollü bir veri yoktur. İlaça dirençli hastalığı olan gebe kadınlarda ilaç seçiminin sınırlı olduğu ve yararının riskten daha fazla olduğu durumlarda kullanılmaktadır (38).

ÇİD-TB gebe kadın ve toplum için daha ciddi bir risk olduğundan terapötik kürtaj bir yönetim seçeneği olarak önerilmiştir (16). Diğer bir seçenek ise tedavinin mümkün olduğu durumlarda ikinci trimestere ertelenmesidir (10). Bununla birlikte, ikinci basamak ilaçların duyarlılık profillerine dayalı çeşitli ilaç kombinasyonlarıyla oluşturulan ve hiçbir obstetrik kötü sonuca neden olmaksızın kullanıldığı kişiselleştirilmiş tedavi rejimleri de bildirilmiştir. Bu hastaların yönetimi stratejilerinin konuyla ilgili tecrübe ve bilgiler arttıkça gelişmesi beklenmektedir.

VI- GEBELİKTE TEDAVİ İZLEMİ

Hamilelik ve erken doğum sonrası dönem INH kaynaklı hepatotoksite için riskli dönemlerdir (39). Bu nedenle, gebe kadınlar ve postpartum üç ayın içinde bulunan kadınların tedaviye başlamadan önce bazal karaciğer fonksiyon testlerine (serum transaminazları ve bilirubin gibi) bakılmış olmalıdır. Ek olarak HIV, hepatit B ve C yanı sıra kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı ve hepatotoksik ajan maruziyeti açısından da değerlendirme yapılmalıdır. Altta yatan karaciğer hastalığı yoksa tedavi başlangıcından sonra hepatit semptomları, klinik değerlendirme ve karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü için aylık takip yapılmalıdır. Karaciğer hastalığı veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinde daha sık izlem gerekli olabilir. Ayrıca, antitüberküloz ilaç kullanan hastalar anoreksiya, bulantı, kusma, koyu idrar, ikter, döküntü, el ve ayaklarda kalıcı parestezi, üç veya daha fazla gün süren kalıcı halsizlik, ateş, özellikle sağ üst kadran karın ağrısı, kolay morarma veya kanama, artralji gibi hepatit semptomları hakkında eğitilmeli, bu semptomların ortaya çıkması durumunda, semptomun hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak için ilacı kesmeleri talimatı verilmelidir (40).

INH'nin diğer yan etkileri arasında döküntüler, depresyon, mani, hafıza kaybı ve/veya psikoz, pellagra, periferik nevrit ve nöbetler gibi nöropsikiyatrik bozukluklar yer alır. Rifampine bağlı yan etkiler

arasında hepatit, trombositopeni, hemolitik anemi, ateş ve döküntü bulunur.

VII- GEBELİKTE BULAŞMA KONTROLÜ

Aktif akciğer TB'li anneler bebeklerine enfeksiyon bulaştırabilirler. Bu nedenle doğum sırasında bilinen veya şüphelenilen aktif TB'si olan kadınlar anne ve bebek tam olarak değerlendirilene kadar bebekten uzak tutulmalıdır. Hem anne hem de bebekte aktif akciğer TB'si varsa ki, çok nadir görülen konjenital TB'yi gösterir, her ikisine de tedavi başlanmalıdır. Bebek ve anne tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Ancak, anne bulaşıcı olmayacağı süreye kadar maske takmalıdır.

Annenin aktif ve ilaçlara duyarlı akciğer TB'si varsa ve bebeğin pozitif bir TST varsa ve aktif hastalık için kanıt yoksa, anne aktif TB, infant da LTBE için tedavi edilmelidir. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Anne artık bulaştırıcı olmayana kadar maske takmalıdır.

Eğer annenin aktif, ilaçlara duyarlı akciğer TB'si varsa ve bebekte aktif veya latent TB kanıtı yoksa annenin aktif TB tedavi alması ve bebeğin ise üç ila dört ay boyunca LTBE tedavisi alması gerekmektedir. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Anne artık bulaştırıcı olmayana kadar maske takmalıdır. Üç ila dört aylık tedaviden sonra bebeğe tekrar cilt testi yapılması gerekir.

Bebeğin tekrar TST pozitif ise bebek aktif TB için tekrar değerlendirilmelidir. Bebek tekrar değerlendirmenin sonucuna göre latent veya aktif TB için tam bir tedavi almalıdır. Bebek ve annenin her ikisi de tedaviye devam ettikleri sürece anne ve bebeği ayırmaya gerek yoktur. Bebeğin tekrar cilt testi negatif ise bebeğin LTBE tedavisine devam etmesi gerekmemektedir.

Anne hala bulaştırıcı ise hem annenin hem de bebeğin ilaç dirençli TB açısından araştırılması gerekir. Canlı bir aşı olduğu için hamilelik sırasında TB'nin önlenmesi için BCG aşısının kullanılmasının yeri yoktur.

VIII- EMZİRME

Latent ve aktif TB tedavisi alan kadınlarda, en az iki hafta tedaviden sonra emzirme teşvik edilmelidir. Birinci seçenek antitüberküloz ilaçların anne sütündeki düşük konsantrasyonları (normal yeni doğmuş bebek dozunun yaklaşık %2'si veya daha azı) terapötik değildir ve emen bebekte toksik etki yapmaz (9,24). Bununla birlikte, antitüberküloz ilaç tedavisi altında olan yenidoğanlarda anne sütü dozu anormal derecede yüksek plazma düzeylerinin gelişimine katkıda bulunabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bu olasılığı en aza indirmek için anne ilacını emzirme sonrası alıp, sonraki emzirme için de kalan sütü biriktirebilir. Daha sonra her zamanki emzirme düzenine dönebilir.

Piridoksin eksikliği yenidoğanda nöbetlere neden olabilir. Bu nedenle INH tedavisi alan bebeklere veya INH tedavisi altındaki annelerin bebeklerine piridoksin desteği yapılmalıdır. Sadece anne sütüyle beslenen ve ya anne sütü ile ya da direk tedavi olarak INH alan bebeklere ek piridoksin başlanmalıdır. Rifabutin veya florokinolon alan kadınlar ise emzirmemelidir (24). Doğum sırasında henüz tedaviye başlanmamış olan kadınların ve öksürürken hala aktif bir şekilde basil bulaştıran kadınların emzirmeleri önerilmemektedir. Ayrıca, HIV ko-infeksiyonunda anneden çocuğa bulaşmanın önlenmesi ve laktik kanalların veya salgıbezlerinin TB'si olan kadınlarda bulaşın önlenmesi için emzirme önerilmemektedir

IX- GEBELİKTE HIV-TÜBERKÜLOZ KO-ENFEKSİYONU

Genellikle HIV ve TB ayrılmaz şekilde bağlantılıdır. Üstelik bu enfeksiyonlar gebelikte daha da ölümcül seyretmektedirler. Gebelikte TB'li annelerde anne ölümlerinin % 50'den fazlası HIV ile birlikte enfeksiyondan kaynaklanmaktadır (41). Ayrıca tedaviye uyum, polifarmasi, antitüberküloz ve antiretroviral ilaçların üst üste binen yan etki profilleri nedeniyle tedavi oldukça zorludur (42). En önemli endişe rifamisinler ve antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimlerdir. Rifamisin içermeyen terapötik çalışmaların suboptimal sonuçları ilaç etkileşimleri karşısında bile ilacın kullanımını zorunlu kılmıştır. Gebelikte kullanılacak antiretroviral ilaç spektrumu kısıtlıdır. Efavirenz gebeliğin 13. haftasından önce kontrendike iken, didanosin ve stavudin kullanımından kaynaklanan toksisite riski gebelikte belirgin olarak

artmaktadır. RIF serum efavirenz konsantrasyonunda azalmaya neden olabilir. Ancak, efavirenz dozunu arttırmak tedaviye cevapta bir iyileşme sağlamamaktadır (43).

Efavirenz kullanımına bir alternatif olan nevirapin de RIF ile bazı ilaç etkileşimleri sergiler. RIF, nevirapinin serum konsantrasyonunun %50'ye kadar azalmasına neden olabilir. Bu sorunu çözmek için, TB tedavisinde RIF kadar etkili bir başka rifamisin olan rifabutin, nevirapinin metabolize olduğu CYP3A sistemi üzerinde daha az etkiye sahip olduğu için RIF'in yerine kullanılabilir.

Genel olarak, hamileliğin yukarıda belirtilen etkileşimleri nasıl etkileyebileceğine dair bir araştırma ve veri eksikliği vardır. Bu nedenle, hamile kadınları bu zorlu ikiliyle yönetirken dikkatli olunması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization. Online: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23360en/s23360en.pdf>; last access: 20.12.2018
2. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'de Verem Savaşı 2018 Raporu.
3. World health Organization: Tuberculosis and gender. (<http://www.who.int/tb/challenges/gender/en/>). Accessed 2 September 2014.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. *Clin Respir J*, 2015; 9 (2): 143–152.
6. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*, 2012; 55 (11): 1532–49.
7. Sugarman J, Colvin C, Moran AC et al. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014; 2 (12) :e710–e716
8. Getahun H, Gunneberg C, Granich R et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 (3) : S201–S207
9. Snider DJ, Pregnancy and tuberculosis, *Chest*, 1984; 86(3 Suppl): 10S-13S.
10. Vallejo JG, Starke JR, Tuberculosis and pregnancy. *Clinics in Chest Medicine*, 1992; 13(4), 693-707.
11. Hedvall E. Pregnancy and tuberculosis. *Acta Medica Scandinavica*, 1953; 147 (Suppl 1286): 1–101.
12. Schaefer G, Zervoudakis I A, Fuchs FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis, *Obstet Gynecol*, 1975; 46(6): 706-15.
13. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*, 2001; 56(6): 494-9.

14. Kishan J, Sailaja, Kaur S. Tuberculosis and pregnancy, in Proceedings of the National Conference on Pulmonary Diseases (NAPCON '01), Mumbai, Maharashtra, 2001.
15. Health Protection Agency, Pregnancy and Tuberculosis: Guidance for Clinicians, Health Protection Agency, London, UK, 2006.
16. Starke JR. Tuberculosis in childhood and pregnancy. In: Tuberculosis: Current concepts and treatment, Friedman LN eds, CRC Press, Boca Raton, FL 2000.
17. Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46 (12) :1215–1224
18. Cantwell M. R, Shehab Z. M, Costello A. M. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med*,1994; 330(15): 1051-4.
19. Starke JR. Tuberculosis: an old disease but a new threat to the mother, fetus, and neonate. *Clin Perinatol*, 1997; 24(1): 107-27.
20. Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Perinatol*, 2005; 32(3): 739-47
21. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*, 2000; 49 (RR-6): 1-51.
22. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005; 54 (RR-15): 49-55
23. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. *Drug Saf*, 2001; 24(7): 553-65.
24. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA, Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*, 1980; 122(1): 65-79.
25. Anderson GD. Tuberculosis in pregnancy. *Semin Perinatol*, 1997;21(4): 328-35.
26. Management, Control and Prevention of Tuberculosis; Guidelines for Health Care Providers (2002–2005), Department of Human Services, Victoria, Australia, 2002.
27. WHO. 2010/2011 Tuberculosis Global Fact; World Health Organisation.
28. Bartlett JG. Guidelines section. *Infect Dis in Clin Prac*, 2002; 11: 467-71.
29. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(48): 1650-3.
30. Carter EJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy. The Rhode Island experience, 1987 to 1991. *Chest*, 1994; 106(5): 1466-70.
31. Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2017; 124(5):727-33.
32. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*, 2009; 48 (10): 1413–19.
33. Tabarsi P, Moradi A, Baghaei P, Marjani M, Shamaei M, Mansouri N, et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011;15 (4) : 547–50.
34. De Oliveira HB, Mateus SHR. Characterization of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy in campinas, State of Sao Paulo, Brazil, from 1995 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011; 44 (5): 627–30.
35. Khan M, Pillay T, Moodley J, Ramjee A, Padayatchi N. Pregnancies complicated by multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infection in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007 ;11(6) :706–8.
36. Khan I, Azam A. Study of teratogenic activity of trifluoperazine, amitriptyline, ethionamide and thalidomide in pregnant rabbits and mice. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity*, 1969;10: 235-42.
37. Schardein JL, *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. Marcel Dekker, New York, NY, USA, 2000.
38. Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J*, 2017; 22: 49(3). pii: 1602308.
39. Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*, 2009; 116(4): 584-8.
40. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2017; 64(12): 1670-7.
41. Khan M, Pillay T, Moodley JM, Connolly CA the Durban Perinatal TBHIV-1 Study Group. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001; 15(14): 1857-63.
42. CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV Related Tuberculosis, http://www.cdc.gov/tb/TB_Drugs/default.htm, 2007.(Erişim tarihi: Ocak 2019)
43. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect*, 2002; 78(1): 58-9

BARSAK EVİSSERASYONU İLE SEYREDEN POSTKOİTAL VAJİNAL RÜPTÜR

Postcoital Vaginal Rupture Complicated with Bowel Evisceration

Cevat Rifat CÜNDÜBEY¹, Mehmet DOLANBAY²

ÖZET

Cinsel ilişki sonrası barsak evisserasyonu ile seyreden vajinal rüptür nadir rastlanan bir klinik durumdur. Postmenopozal kadınlarda vajinal rüptür daha çok intraabdominal basınç artışı yapan durumlar, pelvik cerrahi öyküsü ve vajinal atrofi ile ilişkili iken menopoz öncesi rüptürlerde geçirilmiş pelvik cerrahi en önemli risk faktörüdür. Cinsel ilişki sonrası karın ağrısı ve kanama ile gelen olgularda vajinal rüptür akılda bulundurularak vajinal eksplorasyon tüm forniksleri göreceğ şekilde yapılmalı ve görüntüleme yöntemleri ile intraabdominal kanamaların olabileceği düşünülerek muayene desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: *Postkoital yaralanma; Künt travma; Vajinal rüptür; Vajinal evisserasyon*

ABSTRACT

Postcoital vaginal rupture complicated with bowel evisceration is a rare complication. Despite an increased risk of vaginal rupture is associated with high intra-abdominal pressure, previous pelvic surgery and atrophy of vagina in postmenopausal women previous pelvic surgery is the most common cause of vaginal rupture in reproductive age. In case of abdominal pain and hemorrhage after coitus vaginal rupture must keep in mind and a large exploration including vaginal fornix and good scanning for excluding intra-abdominal bleeding.

Keywords: *Postcoital Injury; Blunt trauma; Vaginal rupture; Vaginal evisceratio*

¹Taşköprü Devlet Hastanesi, Kastamonu

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

Cevat Rifat CÜNDÜBEY, Uzm. Dr.
Mehmet DOLANBAY, Doç. Dr.

İletişim:

Uzm.Dr. Cevat Rifat Cündübey
Taşköprü Devlet Hastanesi, Kastamonu
Tel: 05352215555
e-mail:
drcundubey@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 20.04.2019
Kabul tarihi/Accepted: 09.12.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.556466

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):272-5
Bozok Med J 2020;10(1):272-5

Giriş

Cinsel ilişki sonrası barsak evisserasyonu ile birlikte ya da izole vajinal rüptür nadir rastlanan bir klinik durumdur. Postmenopozal kadınlarda vajinal rüptür daha çok intraabdominal basınç artışı yapan durumlar, pelvik cerrahi öyküsü ve vajinal atrofi ile ilişkili iken ;menopoz öncesi rüptürlerde geçirilmiş pelvik cerrahi en önemli risk faktörüdür (1-4). Reprodüktif çağıdaki kadınlarda rapor edilen vajinal rüptür vakalarında ise en sık neden histerektomi operasyonudur ve bu vakalarda cuff ayrışma sıklığı yaklaşık %0,24 olarak bulunmuştur (5). Diğer pelvik cerrahilerde ise bu oran % 0,03 dür (1).

Literatür incelendiğinde cinsel ilişki sonrası evisserasyon vakaları bulunmaktadır (6). İlk vaka 1978 yılında genç sağlıklı bir kadında, tecavüz sonrasında oluşmuştur (7). Daha sonra premenopozal ve pelvik cerrahi öyküsü olmayan 3 vajinal rüptür vakası daha rapor edilmiş ve bu vakalardan ilki motor kazası sırasında metal bir objenin vajinal yoldan saplanması ile oluşmuştur. İkinci vaka sunumu tıbbi öyküsü bildirilmemiş bir kadında cinsel ilişki sonrasında gelişen spontan rüptür vakasıdır. Son vaka takdiminde ise 13 yaşında kendi rızası sonrası gelişen cinsel ilişki ile ortaya çıkan rüptür tariflenmiştir (1,8).

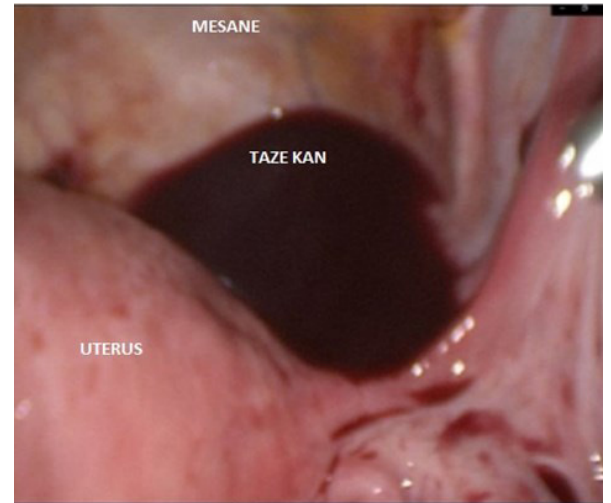
OLGU SUNUMU

31 yaşında (G3,P3) hasta ikinci basamak sağlık kuruluşuna şiddetli alt karın ağrısı ve vajinal kanama şikayetleri ile başvurmuş, hasta mevcut merkezde yapılan ilk değerlendirme sonrası vajinal rüptür tanısı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine sevk edilmiştir. Anamnezinde ağrı ve kanamanın eşyle birlikte olduktan sonra oluştuğu, eşinin yaklaşık 1 yıldır cezaevinde yattığı, çıktıktan sonraki ilk birliktelikleri olduğu, eşinin birliktelik sırasında istekli ve sert davrandığı, kendisinin çok istekli olmadan bu birlikteliğin gerçekleştiği öğrenildi. Genel durumu orta-ajite, tansiyon 100/70 mmHg, nabız 90 /dakika ve hemoglobin (hb) :7,8 mg/dL olarak değerlendirildi. Karın muayenesinde defans ve rebound izlenmedi. Alt kadranlarda yaygın hassasiyet mevcuttu. Yapılan spekulum muayenesinde vajen sağ yan duvardan posterior fornikse uzanan yaklaşık 4 cm laserasyon ve bu alandan kaynaklanan sızıntı şeklinde kanama izlendi. İkinme ile barsakların 4 cm'lik defektten

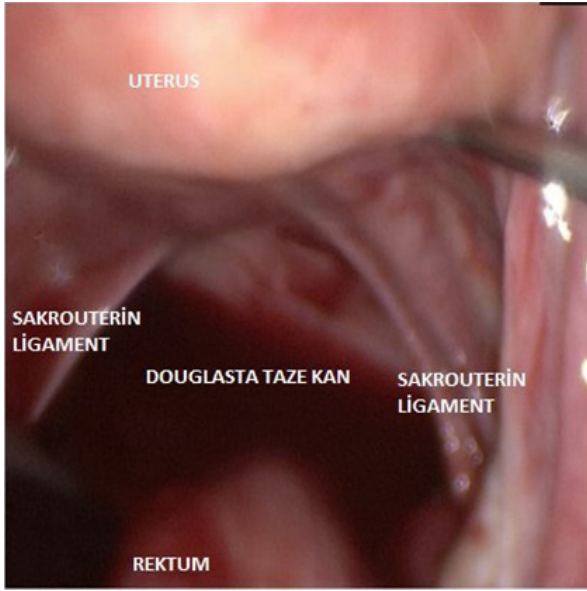
vajene evissere olduğu gözlemlendi. Servikal hareketlerde hassasiyet mevcuttu. Transvajinal ultrasonografide de douglası dolduran 5-6 cm taze kan ile birlikte hematom izlendi.Uterus ve overler normal görünümde idi. Hastaya vajinasında yırtılma olduğu,ameliyatla bu yırtığın onarılmasının gerektiği anlatıldı. Hastanın onamı alınarak operasyona karar verildi. Ultrasonda douglasta hematom ve taze kan olması nedeniyle batın içi kanama odağı olup olmadığının tespiti için diagnostik laparoskopi planlandı.

Anestezi altında yapılan değerlendirmede posterior forniksde, 4 cm, horizontal, yara dudakları düzgün, rüptür ile uyumlu alan mevcuttu. Laparoskopik eksplorasyonda douglasta ve uterus ön yüzde yaklaşık 300 cc hemorajik vasıfta mayi ve hematom mevcuttu (Resim 1,2,3).Uterus ve overler normal izlendi. Batın içi ek patolojik görünüm izlenmedi. Pelvisteki ve batındaki hemorajik mayi ve hematom temizlendi. Laserasyon alanı 1 numara vikril ile suture edildi.Komplikasyon olmadan işleme son verildi(Resim 4).

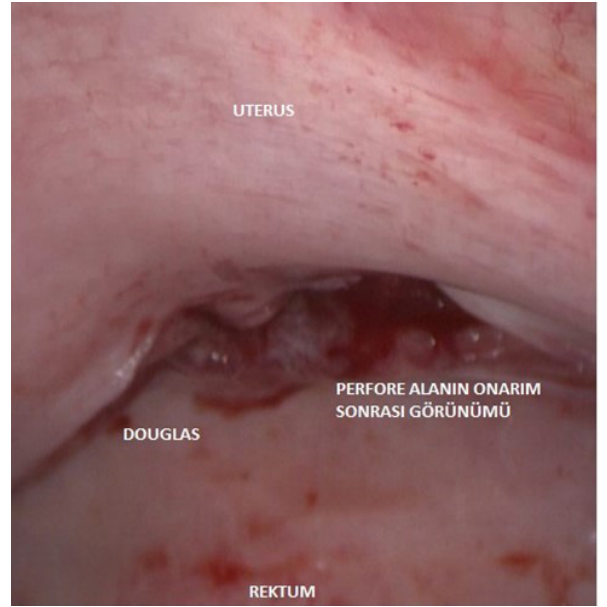
Hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Post operatif takiplerinde problem olmayan ve genel durumu iyi olan hasta postop 2.günde öneriler ile taburcu edildi.



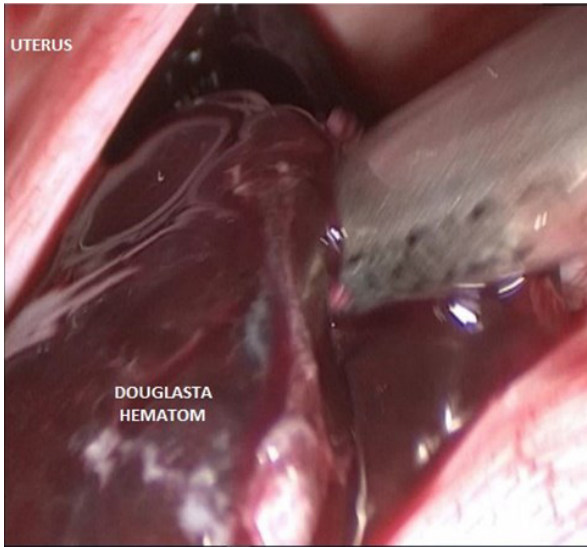
Resim 1.Uterus ön yüzde hemorajik mayi



Resim 2. Douglasa hemorajik mayi



Resim 4. Onarılan rüptür alanı



Resim 3. Douglasa hematoma

TARTIŞMA

Cinsel ilişki sonrası vajinal rüptür nadir görülen klinik durumlardandır (9-11). Bilinen risk faktörleri postmenopozal vajinal atrofi, kollojen doku hastalıkları, vajinal prolapsus ya da enterosel, ileri yaş, ciddi vajinal travma, genital anomaliler ve geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsüdür (1-3,8,9). Vajinal rüptüre sekonder hemorajik şok ve sepsis nadir görülen komplikasyonlardandır (10). Hemorajik şok tablosu olacak kadar kanayan vakalarda cerrahi yaklaşım hayat kurtarıcıdır (10-12). Haney 1978 yılında yayınladığı vaka takdiminde vajinal rüptürlerin posterior üst vajinal duvarın yüzüstü gerçekleşen cinsel birleşme sırasında ön-yan bağ dokusu tarafından yeterince desteklenmemesine bağlı gelişebileceğini savunmuştur (7). Cinsel birlikteliğin heyecan fazında vajinal sekresyonlarda artış oluşur, kayganlık artar ve vajen uzunluğu ile genişliği artar. Ayrıca uterus ve serviks pelvik boşlukta yükselir (13). Vajinanın bu fizyolojik hazırlığı olmadan gerçekleşen ilişkinin vajinal yaralanmaya yol açması daha olasıdır. Özellikle tecavüz durumlarında, üst vajina duvarı yeterince uzayamazsa, arka duvar bu güce maruz kalır ve yaralanma riski oluşur (7). İlk ilişki, kaba yada rıza dışı birliktelik, kadının dorsal dekübüt pozisyonunda ve kalçanın fleksiyonda olması, erkek-kadın genital organlar arası uyumsuzluk vajinal

laserasyon ve rüptür riskini arttırmaktadır. (10,11,14–17)(Tablo1).

Tablo 1. İlişki Sonrası Vajinal Yaralanmaya Neden Olan Faktörler

İlk koitus
Kaba veya rıza dışı koitus
Dorsal dekübit pozisyonunda kadın
Erkek: kadın genital organ orantısızlığı

Benzer şekilde Croak ve ark. nın tek merkezli yaptığı en büyük vajinal rüptür vaka serisinde, ilişkinin coşku fazında asimetrik anterolateral pozisyonda olunmasının ve beraberinde erkek ve kadın genital organ boyut orantısızlığının yaralanmaya katkı sağladığı tespit edilmiştir (1).

Bu vakamızda uzun süreli ilişkinin olmaması, ilişki sırasında erkeğin sert ve zorlayıcı tavrı ve kadının ilişkide isteksiz olması rüptüre yatkınlık oluşturan faktörler olarak sayılabilir. Yapılan muayenede vajenin ve serviksin yapısal olarak normal olması, daha önce hastanın vajinal doğum öyküsünün olması yapısal olarak vajenin ilişki için müsait olduğunu desteklemektedir. Ancak uzun süreli ilişki eksikliği ve isteksizliğin temelinde zorlayıcı ve vajinal sekresyonların artışına imkân sağlayacak ön sevişme kısmının olmaması rüptürün gelişmesine zemin hazırlamıştır. (18).

Litaratürdeki yayınlarda rüptür onarımları genellikle vajinal ya da laparatomik yapılmıştır (4,8,19,20). Bu vakada olduğu gibi laparoskopik onarım ile tedavi edilen olgularda bulunmaktadır (21). Laparoskopinin iyileşme süresi, hastanede kalış süresi ve hastanın sosyal hayatına dönüş süresini kısalttığı bilinmektedir. İlişki sonrası karın ağrısı ve kanama ile gelen olgular da vajinal rüptür akılda bulundurulmalı, vajinal eksplorasyon tüm forniksleri görecekte şekilde dikkatli yapılmalı ve görüntüleme yöntemleri ile abdominal kanamaların olabileceği düşünülerek muayene desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1 .Croak AJ, Gebhart JB, Klingele CJ, Schroeder G, Lee RA, Podratz KC. Characteristics of patients with vaginal rupture and evisceration. *ObstetGynecol.* 2004 ;103(3):572-6

2. Gujar NN, Choudhari RK, Choudhari GR, BagaliNM, Bendre MB, Adgale SB. Coitus induced vaginal evisceration in a premenopausal woman: A casereport. *Patient Saf Surg*2011;5(1):6
3. Wheelless CR Jr. Vaginal evisceration. In: Mitchell CW, KidKeating M, eds. *Atlas of pelvicsurgery.* 3rd edition. Baltimore, MD: Williams &Wilkins; 1997:62–5
4. Ramirez PT, Klemer DP. Vaginal evisceration after hysterectomy: A literaturere view. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(7): 462–7
5. Hur HC, Guido RS, Mansuria SM, Hacker MR, Sanfilippo JS, Lee TT. Incidence and patient characteristics of vaginal cuff dehiscence after differentmodes of hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(3):311–7
6. Brown ET, Koski ME, Lacour SM. Bowel evisceration through the bladder neck in A paraplegic female secondary to urethral coitus. *J SexMed.* 2012;9(4):1226-8.
7. Haney AF. Vaginal evisceration after forcible coitus with intraabdominal ejaculation. *J Reprod Med.* 1978; 21(4):254-6
8. Usifo F, Sharma R, Macrae R, Hargreaves C, Swinhoe JR. Posterior vaginal fornix rupture and haemoperitoneum following sexual intercourse. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(5):482-3.
9. Young B, Takoudes T, Lim KH, Rana S. Rupture of the posterior cul-de-sac during spontaneous labor. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 Pt 2):414-7
10. Lask S. Perforation of the posterior fornix and pouch of Douglas during coitus. *Br Med J.* 1948 24;1(4555):786
11. Diddle AW. Rupture of the vaginal vault during coitus. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1948 Jul;56(7):414-6
12. Bhagat, M. Coital injury presenting in a 13 year old as abdominal pain and vaginal bleeding. *Pediatr Emerg Care*1996;12(5):354–355
13. Masters WH, Johnson VE. The human female: anatomy of sexual response. *Minn Med.* 1960;43:31-6.
14. Anate M.Vaginal trauma at sexual intercourse in Ilorin, Nigeria. An analysisof 36 cases. *West Afr J Med.* 1989 ;8(3):217-22
15. Adeleye, JA. Vaginal during coitus in Ibadan: A review of 50 cases. *Niger Med J* 1971;1(3):234–237
16. Sau AK, Dhar KK, Dhall GI. Non obstetric lower genital tract trauma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993;33(4):433-5
17. Fallat, ME, Weaver JM, Hertweck SP, et al. Late follow-up and functional outcome after traumatic reproductive tract injuries in women. *Am Surg*1998;64:858–861
18. Cisse CT, Dionne P, Cathy A, Mendes V, Diadihou F, Ndiaye PD. [Vaginal injuries during coitus]. *Dakar Med.* 1998;43(2):135-8
19. Friedel W, Kaiser IH. Vaginal evisceration. *ObstetGynecol.* 1975Mar;45(3):315-9
20. Moen MD, Desai M, Sulkowski R. Vaginal evisceration managed by transvaginal bowel resection and vaginal repair . *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(3):218–20
21. Austin JM, Cooksey CM, Minikel LL, Zaritsky EF. Postcoital vaginal rupture in a young woman with no prior pelvic surgery. *J SexMed.* 2013;10(8):2121-4

YETİŞKİN BİR HASTADA ROUND PNÖMONİ: OLGU SUNUMU

Round Pneumonia in an Adult Patient: A Case Report

Elif BÖREKÇİ (0000-0002-2450-5615), Nagihan KOLKIRAN (0000-0001-9344-7212)

ÖZET

Round pnömoni çocuklarda daha sık, yetişkinlerde ise nadir görülen bir akciğer enfeksiyonudur. Akciğer grafilerinde oval şekilli lezyonlar olarak görülmesinden dolayı bronkojenik karsinom ile karıştırılabilmektedir. Genellikle benign seyir göstermesi ve antibiyoterapiyle rezolüsyona uğraması pulmoner malignitelerden ayırt edilmesini sağlar. Biz burada, round pnömoni saptadığımız ve antibiyotik tedavisi sonrasında klinik ve radyolojik düzelme sağlanan bir olguyu sunduk. Klinisyenler akciğer malignitelerini görünüm olarak taklit edebilen, nadir görülen bu pnömoni tipini gereksiz tanısal testlerden kaçınmak için akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Pnömoni; Round pnömoni; Erişkin*

ABSTRACT

Round pneumonia is a lung infection which is more common in children but rarely seen in adults. Because of oval-shaped lesions on chest radiograms, it may be confused with bronchogenic carcinoma. Usually benign course and resolution with antibiotherapy allow to distinguish it from pulmonary malignancies. We present a case with round pneumonia and clinical and radiological improvement after antibiotic treatment. Clinicians should keep in mind this rare type of pneumonia, which can mimic lung malignancies in appearance, to avoid unnecessary diagnostic tests.

Keywords: *Pneumonia; Round pneumonia; Adult*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Manisa

Elif BÖREKÇİ , Dr. Öğr. Üyesi
Nagihan KOLKIRAN, Araş. Gör.

İletişim:

Dr. Öğretim Üyesi Elif BÖREKÇİ,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Tel: 0+90 (0) 5056431172
e-mail:
drelifg@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.05.2019
Kabul tarihi/Accepted:04.11.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.568422

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):276-9
Bozok Med J 2020;10(1):276-9

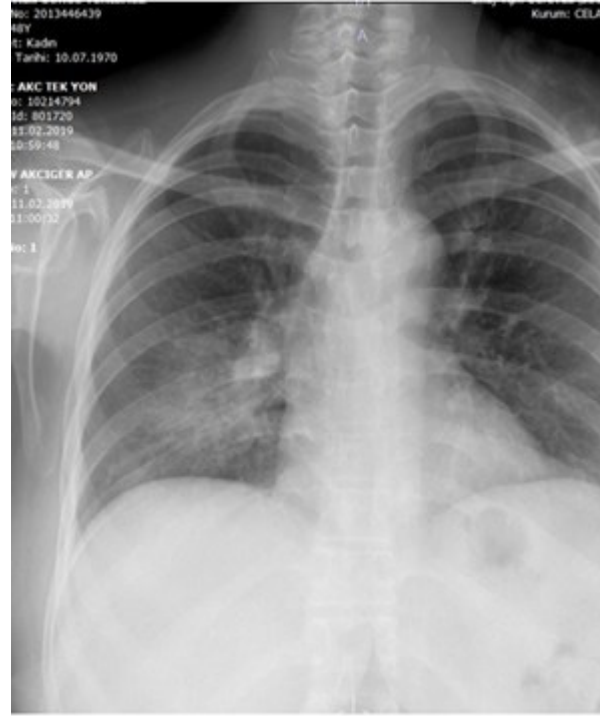
Giriş

Toplum kökenli pnömoni, dünya genelinde sık görülen morbidite ve mortaliteye sebep olabilen akciğerin enfeksiyöz hastalığıdır. Round pnömoni, akciğer grafilerinde yuvarlak veya oval şekilli dansiteler olarak prezente olan nadir görülen bir akciğer enfeksiyonu şeklindedir (1). Çocuklarda sık görülebilen ve iyi tanımlanmış bir durum olmakla birlikte, yetişkinde görülmesi nadirdir. Akciğerde interalveolar bağlantıların gelişmemiş olması nedeniyle özellikle 8 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülmektedir (1,2). Radyolojik görüntüsünden dolayı akciğer neoplazileri ile özellikle de bronkojenik karsinom ile karıştırılabilir (1,3). Biz bu bildiriye bir yetişkinde, nadir görülen round pnömoninin tanı konma ve tedavi sürecini sunmaktayız.

OLGU

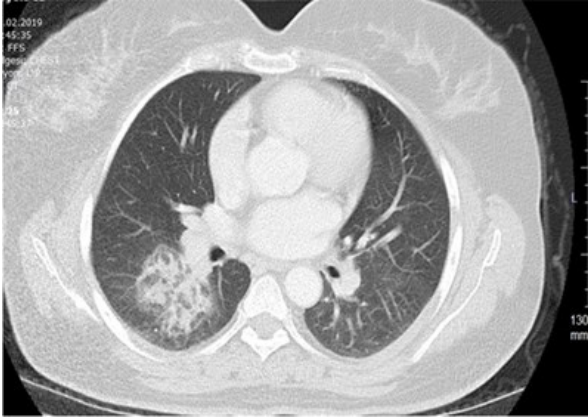
Kırksekiz yaşında kadın hasta İç Hastalıkları polikliniğimize 10 gündür süren öksürük, sarı renkli balgam ve 38 °C ' ye varan ateş yüksekliği şikayetiyle başvurdu. 5 yıl önce tanı konulan epilepsi nedeniyle karbamazepin kullanımı mevcut olan hastanın sigara kullanımı ve seyahat öyküsü yoktu. Fizik muayenede, vücut sıcaklığı 37.5 °C, nabız:101/dk, kan basıncı: 125/80 mmHg idi. Akciğer sesleri olağan olan hastanın sistem muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar bulgularında; WBC: 6720/mm³ (lenfosit %23, PNL %71), Hb: 13.2 gr/dL, PLT: 214,000/mm³, Glukoz: 222 mg/dL (normal:74-106), ALT: 13 IU/L (normal:0-35), AST:24 IU/L (normal:0-35), ALP: 124 IU/L (normal:30-120), GGT:287 IU/L (normal:0-38), HbA1c: %11.1(normal:4-6) ve C-reaktif protein değeri 35 (normal:0-0.5), prokalsitonin: 0,11 ng/ml (normal: 0-0,05) idi. Tam idrar tahlilinde, keton:+2 (4mmol/L) olarak sonuçlandı. Kan gazında hipoksi, hipo/hiperkarbi veya asidozu yoktu.

Hastanın akciğer grafisinde ise sağ akciğer alt lobda sınırları düzenli, oval şekilli opasite alanı mevcuttu (Resim-1) Hastanın semptom ve laboratuvar bulguları enfeksiyöz bir durumu işaret etmekteydi. Hasta pnömoni veya pulmoner bir neoplazmin ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve yeni tanı Tip2 diabetes mellitus (DM) saptanması nedeniyle ileri inceleme ve tedavi için dahiliye servisine interne edildi.



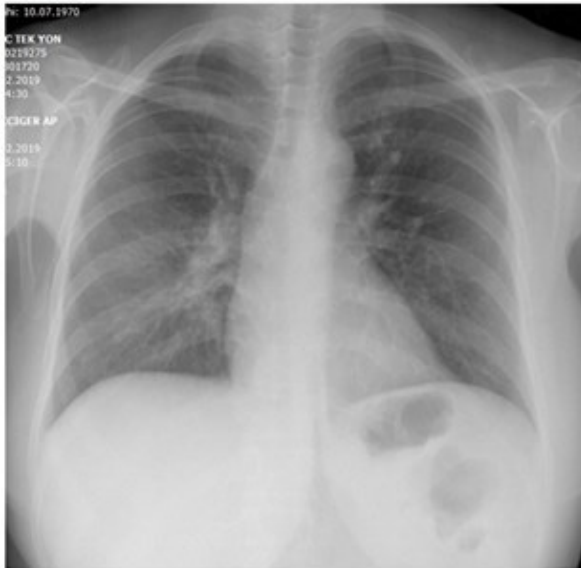
Resim-1: Sağ akciğer alt zonda yuvarlak opasite alanı

Semptom ve laboratuvar bulguları enfeksiyöz durumu işaret eden hastaya toplum kaynaklı pnömoni ön tanısı ile Ampisilin-sulbaktam 4x1 gr ve Levofloksasin 1x500 mg intravenöz (IV) olarak başlandı. Ancak; pulmoner neoplazi olasılığının ekartasyonu için IV kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Etkenin saptanabilmesi için balgam kültürü gönderildi. Yeni tanı Tip 2 DM olan hastaya metformin 2x500 mg ve insülin-glarjin tedavisi başlandı. Çekilen Toraks BT “ sağ akciğer alt lob segmental bronş dağılım lokalizasyonundan başlayarak peribronkovasküler alan boyunca devamlılık gösteren, etrafında buzlu cam dansitelerinin izlendiği aksiyel çapı en geniş yerinde 5,5 cm'ye varan ve sağ akciğer alt lob posteriorbazal segmente dek devamlılığını sürdüren peribronkovasküler konsolüde alanlar dikkati çekmektedir. Enfektif süreçler açısından klinik-laboratuvar korelasyonu uygun olacaktır.” şeklinde rapor edildi. (Resim-2)



Resim-2: Toraks BT'de sağ akciğer alt lobda çapı 5,5 cm'ye varan peribronkovasküler round pnömoni ile uyumlu konsolide alan

Hastanın balgam kültüründe üreme saptanmadı. Ondört günlük antibiyoterapi sonunda çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde mevcut olan yuvarlak şekilli opasite alanında regresyon görüldü (Resim-3). CRP 1,6 mg/dl 'ye, prokalsitonin <0,02 ng/ml'ye gerileyen, ateşi olmayan ve kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.



Resim-3: Antibiyoterapi sonrası çekilen kontrol PA akciğer grafisi

TARTIŞMA

Round pnömoni literatürde ilk defa Greenfield ve Gyepes tarafından bronkojenik karsinomu taklit eden pnömoni varyantı olarak tanımlanmıştır (4). Round pnömoni yetişkinlerde nadirdir ve genellikle nispeten genç erişkinlerde gözlemlenmektedir. Camargo ve arkadaşları (2008), round pnömoni geçiren erişkinlerin ortalama yaşlarını 40,9 olarak bildirmişlerdir (5). Bizim sunduğumuz olgu 48 yaşında idi. 2001 yılında Zinkernagel ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada yetişkinlerde görülen pnömonilerin %1 'den azında round pnömoni saptanmıştır (6). Ancak akciğer grafisi çekilmeden antibiyoterapi alan hastalar göz önüne alındığında bu oranın daha fazla olabileceği düşünülebilir (7,8).

Round pnömoninin patogenezinde netlik olmamakla birlikte, inflamasyon ve eksüdatif sıvının intraalveolar bağlantılar (Kohn'un alveolar porları ve Lambert kanalları) aracılığıyla yayılıp akciğerde non segmental ve sentrifugal yayılım göstererek çevresindeki sağlıklı akciğer dokusundan bu şekilde ayırt edildiği belirtilmiştir (9-11). Akciğer BT'de heterojen kitle, spiküller, hava bronkogramları, plevral kalınlaşma round pnömoni bulgularındandır (2). Hava bronkogramları round pnömonili olgularının %50 'sinde görülse de (12,13) aynı zamanda adenokarsinomlu veya bronkoalveolar karsinomlu olgularda da rastlanabilir (14).

Round pnömoni çoğunlukla alt lobları tutar (7,15). Akciğer grafisinde lezyonlar sıklıkla soliterdir. Tüm radyolojik görüntülemeler yapılsa bile bazen pulmoner malignite ile round pnömoniyi birbirinden ayırt etmek zor olabilir (2,16). Bu nedenle bizim vakamızda olduğu gibi tekrarlayan akciğer grafileri ve akciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) bu durumda yardımcı olabilir. Round pnömoni ayırıcı tanısında; bronkojenik karsinom, metastaz, hamartom veya lenfoma gibi malign veya benign neoplastik hastalıklar, kist hidatik, granülomatöz enfeksiyonlar, arterio-venöz malformasyonlar vb. bulunmaktadır (7).

Streptococcus pnömonia, round pnömonili olgularda en sık izole edilen etkidir (17). Diğer patojenler ise genellikle; Klebsiella pnömonia, Haemophilus influenza ve Mycobacterium tuberculosis, Coxiella burnettii,

Clamidya psittaci ve coronavirus'tür (17). Sunduğumuz olguda balgam kültürlerinde herhangi bir patojen izole edilememiştir. Literatürde de round pnömoni olgularının %78'inde etiolojinin belirlenemediğini gösteren bir çalışma mevcuttur (15).

Round pnömoni, sunduğumuz olguda olduğu gibi genellikle benign seyir göstererek antibiyoterapi ile rezolüsyon gösterir, az bir kısmı lobar pnömoniyeye ilerleyebilir. Ancak, literatürde fatal seyreden vakalar da bildirilmiştir. Özellikle ileri yaş, immünsupresyon durumu, altta yatan sistemik hastalık varlığı, aşırı virülen etkenler ile enfeksiyon durumlarında fatal seyir riski artabilir (18).

Bronkojenik karsinomları taklit edebilmeleri nedeniyle klinisyenlerin yetişkinlerde nadir görülebilen bu durumu ayırıcı tanıda akılda tutmaları gereksiz invaziv testlerin yapılmasını önleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Koinuma G, Shinjoh M et al. Round pneumonia due to Chlamydia pneumonia in a child. Radiology case reports 2019; 14(4): 436-38
2. Zhang Y, Yu YS, Tang ZH et al. Round Pneumonia in an adult. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2014; 45(1): 207-13
3. Alegre P. et al. Round pneumonia a rare condition mimicking bronchogenic carcinoma. Case report and review of the literature. Sao Paulo Med J. 2008; 126(4): 236-8
4. Greenfield H, Gyepes MT; Oval-shaped consolidations simulating newgrowth of the lung. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med., 1964; 91: 125-131.
5. Camargo JJP, Camargo SM, Machuca TN, Perin FA; Round pneumonia: a rare condition mimicking bronchogenic carcinoma. Case report and review of the literature. Sao Paulo Med J., 2008; 126(4): 236- 38
6. Zinkernagel AS, Schaffner A, Himmelman A. Photo quiz. Round pneumonia due to Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2001; 32: 1188, 1233-4
7. Wagner AL, Szabunio M, Hazlett KS, Wagner SG. Radiologic manifestations of round pneumonia in adults. Am J Roentgenol 1998; 170: 723-6.
8. Wan YL, Kuo HP, Tsai YH, et al. Eight cases of severe acute respiratory syndrome presenting as round pneumonia. Am J Roentgenol 2004; 182: 1567-70
9. Pandya K, Tuchs Schmidt J, Gordonson J, Boylen CT. Mass lesion in an intravenous drug user. Round pneumonia. West J Med 1989; 150: 95-6.
10. Soubani AO, Epstein SK. Life-threatening "round pneumonia". Am J Emerg Med 1996; 14: 189-91.
11. Zinkernagel AS, Schaffner A, Himmelman A. Photo quiz. Round

pneumonia due to Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2001; 32: 1188, 1233-4

12. Kohno N, Ikezoe J, Johkoh T, et al. Focal organizing pneumonia: CT appearance. Radiology 1993; 189: 119-23

13. Price J. Round pneumonia and focal organizing pneumonia are different entities. Am J Roentgenol 1999; 172: 549-50

14. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ. Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions. J Comput Assist Tomogr 1996; 20: 983-6

15. Durning SJ, Sweet JM, Chambers SL. Pulmonary mass in tachypneic, febrile adult. Chest 2003; 124: 372-5

16. Katsumura Y, Shirakami K, Satoh S. Pneumococcal spherical pneumonia multiply distributed in one lung. Eur Respir J 1997; 10: 2423-4

17. Celebi S, Hacimustafaoglu M. Round pneumonia in children. Indian J Pediatr 2008;75:523-5

18. Restrepo R, Palani R, Matapathi UM, Wu YY. Imaging of round pneumonia and mimics in children. Pediatr Radiol 2010;40:1931-40



BOZOK TIP DERGİSİ

Yayın hakkı devir ve çıkar çatışması beyan formu

Makale Adı:

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

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

Katkıda bulunanlar:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:	
Verilerin elde edilmesi:	
Verilerin analizi ve yorumlanması:	
Yazının kaleme alınması:	
Eleştirel gözden geçirme:	
İstatistiksel değerlendirme:	

Makaledeki Sırasıyla Yazarın Adı Soyadı İmza Tarih

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



BOZOK MEDICAL JOURNAL

Copyright transfer and conflict of interest statement

Article Title:

Manuscript Number:

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

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

Author Contributions:

Study conception and design:	
Acquisition of data:	
Analysis and interpretation of data:	
Drafting of manuscript:	
Critical revision:	
Statistical Analysis:	

Author Name Surname Sign Date

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



Yazarlara Bilgi

Kapsam

Bozok Tıp Dergisi, Yozgat-Bozok Üniversitesi'nin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır.

Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Bozok Tıp Dergisi, tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri, editöre mektup ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı "çift-kör" danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Bozok Tıp Dergisi'nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Amaç

Bozok Tıp Dergisi; tıbbın tüm alanlarında, cerrahi, klinik ve temel tıp bilimleri alanlarına ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan özgün araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editör görüşleri ve editöre mektupları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Genel Bilgiler

Yayımlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Dergi, yayımlanan makalelerin bilimsel ve etik kurallar çerçevesinde hazırlanmış olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Makalenin değerlendirilmesi aşamasında, yayın kurulunun gerek görmesi halinde, makale ile ilgili araştırma verilerinin ve/veya etik kurul onayı belgesinin sunulması yazarlardan talep edilebilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Yazarlar taslağın son halini tek bir word dosyası olarak sisteme yüklemelidir. Gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, editorial komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, 'Telif Hakkı', 'Potansiyel Çıkar Çatışması Beyanı' ve klinik araştırmalarda 'Etik Kurul Onayı' nın bir kopyası makale gönderimi ile eşzamanlı olarak, e-mail (tip.editor@bozok.edu.tr) yada faks yoluyla (+90 354 214 06 12) dikkatine gönderilmelidir. Bu formları içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiyi yayımlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tamamen yazarların sorumluluğundadır ve yazarlara gönderdikleri yazıları karşılığında herhangi bir ücret ödenmez.

Yazım Kuralları

• Yazılar çift aralıklı, yazı boyutu 12 punto olmalı, kenarlardan 2,5 cm boşluk bırakılarak, standart A4 sayfasına, Microsoft Office Word belgesi veya rich text format olarak hazırlanmalıdır.

• Her bölüm yeni bir sayfadan başlamalıdır.

• Yazılar başlık sayfasından başlanarak numaralanmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır.

• Kapak sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), sayfa başlarında kullanılacak 40 karakteri aşmayan kısa başlık, en az 3 ve en çok 6 anahtar sözcük, tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu-GSM, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Ayrıca yazının hazırlanması için alınmış herhangi bir destek ya da bağış varsa belirtilmelidir.

• Özetler; Türkçe ve İngilizce olarak yazının çeşidine uygun olarak hazırlanmalıdır.

• Anahtar kelimeler; en az 3 en çok 6 olmak üzere Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül (;) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com).

• Şekil, resim, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli; sırayla numaralanmalı ve yazıdan ayrı olarak sunulmalıdır. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. Görseller EPS, TIFF, JPG ve PDF formatında gönderilmeli ve fotoğraflar 300 dpi ve vektörel çizimler ise 600 dpi çözünürlükte olmalıdır.

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

• Yazının sonundaki kaynak listesi kaynakların yazıdaki geliş sıralarına göre hazırlanmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'a uygun olmalıdır. (Bkz: www.icmje.org). Kaynaklar yazıda, ilgili cümle sonunda parantez içine alınarak belirtilmelidir. Kaynak numaraları birbirini takip ediyorsa başlangıç ve bitiş sayıları arasında kısa çizgi konur. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 6'dan fazla ise, sadece ilk 6 isim yazılmalı ve diğerleri et al şeklinde gösterilmelidir. Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. On-line yayınlar için; DOI tek kabul edilebilir on-line referanstır.

• Kaynak seçiminin ulusal yayınlardan yapılması tavsiye edilmektedir.

Kaynakların yazımı için örnekler (**Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz**):

• **Makale için**; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir.

*Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nevre compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.

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



*Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998. p. 1181-96.

• **Digital Object Identifier (DOI):**

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• **Diğer kaynak türleri için, Bkz. "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".**

Yazı çeşitleri

Orijinal araştırmalar:

Prospektif veya retrospektif, tıbbın tüm alanları ile ilgili her türlü deneysel ve klinik çalışmalardır.

İçerik:

- Özet; Türkçe ve İngilizce olarak, ortalama 200-250 kelime olacak şekilde; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır.

- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma / sonuç
- Teşekkür
- Kaynaklar

*Makalenin tamamı, yaklaşık 5000 sözcükten uzun olmamalı, şekil ve tablo sayısı altıyı geçmemeli, kaynaklar 40'ı aşmamalıdır.

Klinik Derlemeler:

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

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

*Derleme 5000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 4, kaynak sayısı en fazla 100 olmalıdır.

Kısa bildirimler:

- 2000 sözcüğü aşmamalı, şekil ve tablo en fazla 2, kaynak sayısı en fazla 20 olmalıdır.

Olgu Sunumu:

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

İçerik:

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

Editöre mektup

Son bir yıl içinde dergide yayınlanmış makalelere yanıt olarak gönderilir. Yazı hakkında okuyucuların farklı görüş, deneyim ve sorularını içerir.

İçerik:

- Başlık ve özet bölümleri yoktur
- Mektuplar en fazla 500 kelimelik yazılardır, kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır, şekil ve tablo içermez.
- Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır.
- Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Kontrol Listesi

Makale aşağıda gösterildiği gibi ayrı dosyalar halinde hazırlanmalıdır:

- 1.Başvuru Mektubu
- 2.Başlık sayfası
- 3.Özet
- 4.Ana metin (makale metni, teşekkür, kaynaklar, tablolar ve şekil başlıkları)
- 5.Şekiller
- 6.Yayın Hakları Devir Formu

*Yazım kurallarına göre hazırlanan makaleler dergipark.org.tr adresine gönderilmelidir.



Instructions For Authors

Scope

Bozok Medical Journal is the official publication of Yozgat-Bozok University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of March, June, September and December.

Bozok Medical Journal is a national journal, based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Bozok Medical does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles

Aim

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

General Information

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

The Journal commit to rigorous peer review, and stipulates freedom from commercial influence, and promotion of the highest ethical and scientific standards in published articles. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias and ethical criterias. During the evaluation of the manuscript, the research data and/or ethics committee approval form can be requested from the authors if it's required by the editorial board.

All articles are subject to review by the editors and at least two referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. Authors should upload the final version of the draft to the system as a single word file If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

The publisher owns the copyright of all published articles. The authors are responsible for the statements and opinions expressed in the published material and are not paid by any means for their manuscripts. A copyright release form signed by all authors, a copy of conflict of interest and a copy of the approval of ethics committee must be posted simultaneously with the manuscript to the following address: e-mail (tip.editor@bozok.edu.tr) or by fax (+90 354 214 06 12). Submissions received without these forms (copyright, conflict of interest and approval of ethics committee) cannot be sent out for review.

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

Editorial Policies

- Text should be double spaced with 2,5 cm margins on both sides of a standard A4 page, using 12-point font. Manuscripts should be written with Microsoft Office Word document or rich text format.

- Each section should start on a separate page.

- The pages should be numbered consecutively, beginning with the title page and the page numbers should be placed in the lower right corner of each page.

- The title page should be organized as follows: Full title of the article, both in Turkish and English, all author's full names with academic degrees, and names of departments and institutions, short title of not more than 40 characters for page headings, at least 3 and maximum 6 key words, corresponding author's e-mail, postal address, telephone and fax numbers, any grants or fellowships supporting the writing of the manuscript.

- Abstracts should written Turkish and English according to categories of articles.

- Key words should be minimally 3 and maximum 6, and should written Turkish and English. The words should be separated by semicolon (;), from each other. English key words should be appropriate to "Medical Subject Headings (MESH)" (Look: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish key words should be appropriate to "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)" (Look: www.bilimterimleri.com).

- All figures, pictures, tables and graphics should be cited at the end of the relevant sentence and numbered consecutively and kept separately from the main text. Explanations about figures, pictures, tables and graphics must be placed at the end of the article. All abbreviations used, must be listed in explanation which will be placed at the bottom of each figure, picture, table and graphic. Submit your figures as EPS, TIFF, JPG or PDF files, use 300 dpi resolution for pictures and 600 dpi resolution for line art.

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

- The list of the references at the end of the paper should be given according to their first appearance in the text. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: www.icmje.org). Citations in the text should be identified by numbers in brackets at the end of the relevant sentence. If reference numbers follow each other, the hyphen is placed between the starting and ending numbers. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first six and add the et al. Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis can not be given as reference. Format for on-line-only publications; DOI is the only acceptable on-line reference.

- **Choosing references from national magazines is recommend.**

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

- **Format for journal articles;** initials of author's names and surnames, titles of article, journal name, date, volume, number, and inclusive pages, must be indicated.

- * Rempel D, Dahin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. J Bone Joint Surg. 1999;81(11):1600-10.



- **Format for books;** initials of author's names and surnames, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

* Kozin SH, Bishop AT, Cooney WP. Tendinitis of the wrist. In Cooney WP, Linscheid RL, Dobins JH, eds. The wrist: diagnosis and operative treatment. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998: 1181-96.

- **Article with a Digital Object Identifier (DOI):**

*Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

• For other reference style, please refer to "[ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References](#)".

CATEGORIES OF ARTICLES

Original Research Articles:

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

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

- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion/ Conclusion
- Acknowledgements
- References

*Original articles should be no longer than 5000 words and should include no more than 6 figures / tables and 40 references.

Review Articles

The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: - Abstract (200-250 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Titles on related topics
- References

* These manuscripts should be no longer than 5000 words and include no more than 4 figures and tables and 100 references.

Short Communications

It should be no longer than 2000 words and include no more than 2 figures and tables and 20 references.

Case Reports

Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: - Abstract (average 100-150 words; without structural divisions; both in Turkish and English)

- Introduction
- Case report
- Discussion
- References

Letters to the Editor

These are the letters that include different views, experiments and questions of the readers about the manuscripts that were published in this journal in the recent year.

Content: - There's no title, abstract, any figures or tables

- It should be no more that 500 words, the number of references should not exceed 5.

- Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end.

- The answer to the letter is given by the editor or the author(s) of the manuscript and is published in the journal.

Checklist

The manuscript should be prepared as separate files in the following order:

1. Cover Letter
2. Title Page
3. Abstract
4. Main Text (text, acknowledgments, references, tables, and figure legends)
5. Figures
6. Copyright Form

Manuscripts should be prepared according to the instructions to authors and submitted online to the dergipark.org.tr

